

FOXP2: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares

A. Benítez-Burraco

FOXP2: FROM THE SPECIFIC DISORDER TO THE MOLECULAR BIOLOGY OF LANGUAGE.
I. AETIOLOGICAL, NEUROANATOMICAL, NEUROPHYSIOLOGICAL AND MOLECULAR

Summary. Introduction. *The task of cloning the genes whose products are involved in the organisation and functioning of the nerve centres that enable language tasks to be executed must necessarily start with the identification and the cognitive, linguistic, neuroanatomical and neurophysiological analysis of individuals with hereditary (specific) language impairment (SLI).* Development. *The first of these genes to be characterised in this way – a gene called FOXP2 – codes for a regulating factor that acts as a transcriptional repressor in the central nervous system. It is expressed in neuronal populations mainly situated in the basal ganglia, but also in the cortex, cerebellum and the thalamus, which are presumably involved in the development and/or functioning of the thalamic-cortical-striatal circuits associated with motor planning and learning. The protein FOXP2 shows several structural patterns that, when altered in other proteins, also give rise to different disorders in the central nervous system. The pattern of expression of the gene is preserved phylogenetically, although this does not happen in the case of the pattern of mRNA maturation. In individuals with a mutated version of FOXP2, morphological and functional anomalies are detected in those areas in which the gene is expressed. These abnormalities can be correlated satisfactorily with the phenotypic characteristics of the disorder, which are at the same time of both a motor and linguistic nature.* Conclusions. *The fact that other variations of SLI are not linked to the FOXP2 gene raises the need for further research into the genetic bases of the disorder, while also suggesting that it would be advisable to reassess the phenotypic scope of the variant associated to the mutation of this gene.* [REV NEUROL 2005; 40: 671-82]

Key words. FOXP2. Functional anomalies. Language. Molecular biology. Morphological alterations. SLI.

INTRODUCCIÓN

El análisis molecular del lenguaje humano (y de sus alteraciones) plantea un problema metodológico muy importante, común, por lo demás, a cualquier estudio de neurogenética cognitiva o conductual, y que es el de su caracterización fenotípica exacta (que debe extenderse también a sus posibles disfunciones), toda vez que la identificación del gen (o los genes) implicados suele llevarse a cabo mediante la clonación posicional [1,2]. Esta estrategia metodológica busca adscribir físicamente una determinada región cromosómica, que se quiere lo más estrecha posible, a un fenotipo concreto, idealmente un trastorno lingüístico asociado a una patología en la que sólo el lenguaje se vea afectado y cuyo carácter genético se haya determinado por métodos clásicos. Se recurre para ello a análisis de ligamiento o de asociación, que evalúan la coheredabilidad de dicho trastorno lingüístico con un número suficientemente elevado de marcadores genéticos polimórficos, cuya posición en cada cromosoma es conocida. De esta manera, puede lograrse idealmente la identificación de un gen sin un conocimiento previo de su secuencia o de su estructura, ni, desde luego, de la función del producto resultante de su expresión [3], siempre y cuando el tratamiento estadístico de los datos obtenidos sea lo suficientemente riguroso [4]. En este tipo de análisis se considera gene-

ralmente que los caracteres cognitivos pueden tratarse como QTL (*quantitative trait loci*), *loci* asociados a caracteres cuantitativos –o complejos– [5], desde el momento en que su variación se ha revelado como continua y resultante de una compleja interacción entre genes y ambiente [6].

Consecuentemente, y en consonancia con los esfuerzos conducentes a una caracterización molecular de la cognición humana, pero también para una mejor comprensión y tratamiento de determinadas patologías que afectan al lenguaje, se ha hecho un esfuerzo significativo en la discriminación entre aquellas afecciones que afectan únicamente a determinados componentes del lenguaje y/o a su proceso de adquisición, y aquellas otras que incluyen otros trastornos cognitivos, y que suelen restringir también las capacidades lingüísticas del individuo [7]. Hay que tener en cuenta que en el caso del lenguaje se plantean diversos problemas básicos de partida. Uno de ellos lo constituye la falta de consenso acerca de su naturaleza biológica, que ha hecho que se haya definido de muy diversas maneras: un aspecto del comportamiento, una habilidad humana, un rasgo específico de la especie humana, una competencia, un comportamiento exclusivamente grupal propio de seres sociales, una aplicación de la inteligencia social o un fenómeno social y/o cultural [8]. Una segunda cuestión relevante lo constituye el hecho de que, aunque parece fundamentada la existencia de un órgano del lenguaje [9], que descansa en la actividad coordinada de circuitos neuronales circunscritos a determinadas áreas cerebrales, no existe, en cambio, un consenso acerca de los rasgos fenotípicos que deberían ser objeto de un análisis genético en los términos propuestos anteriormente: el lenguaje como un todo, la gramática universal (chomskyana) o, incluso, las partes constituyentes de la misma [10,11]. Finalmente, un último problema de gran importancia es la posibilidad de lograr una separación real del fenotipo lingüísti-

Aceptado: 01.04.05.

Departamento de Lengua Española, Lingüística y Teoría de la Literatura. Facultad de Filología. Universidad de Sevilla. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Antonio Benítez Burraco. Departamento de Lengua Española, Lingüística y Teoría de la Literatura. Facultad de Filología. Universidad de Sevilla. Pálos de la Frontera, s/n. E-41004 Sevilla. E-mail: abenitez@us.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

co de otras manifestaciones fenotípicas cognitivas, una cuestión que constituye uno de los puntos de mayor controversia acerca de la organización estructural y funcional del cerebro humano. De hecho, numerosas evidencias parecen sugerir que separar radicalmente cognición y lenguaje podría ser cuestionable desde el punto de vista neuroanatómico y neurofisiológico [12-14].

Hasta la fecha se han caracterizado diversos trastornos, patologías o síndromes hereditarios en los que presumiblemente (sólo) el lenguaje se ve afectado, aunque también es cierto que, a pesar de que durante décadas se ha realizado un análisis fenotípico exhaustivo a nivel cognitivo de los mismos, todavía hoy en día se siguen planteando serias objeciones a su supuesto carácter exclusivamente lingüístico. El trastorno específico del lenguaje –que habitualmente se denota empleando el acrónimo inglés SLI (*specific language impairment*)–, sería, por definición, la más significativa de estas patologías.

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y ORIGEN DEL SLI *Problemas metodológicos en la definición del fenotipo*

Se ha descrito el SLI como un síndrome que, en principio, se considera presente en aquellos niños que manifiestan un desarrollo ontogenético lingüístico anormal, sin que exista para ello una causa aparente de orden no lingüístico, como una disfunción neurológica, un retraso mental o cognitivo general, un problema auditivo o una exposición inadecuada o insuficiente a estímulos lingüísticos como consecuencia de las peculiaridades socioeducativas del medio en el que crecen. En consecuencia, este tipo de trastorno se ha definido habitualmente por exclusión, aplicando criterios estadísticos a diferentes test psicométricos estandarizados que buscan evaluar los diferentes procesos lingüísticos que es capaz de llevar a cabo el individuo, discriminando, de esta manera, entre sus habilidades verbales y no verbales [15]. Esta metodología ha dado lugar a una significativa heterogeneidad tipológica y a una clasificación del SLI [16] que incluye diferentes subtipos (trastornos fonológicos, expresivos y expresivoreceptivos), los cuales probablemente no se corresponden con afecciones diferentes [17]. Ahora bien, es necesario tener en cuenta que este tipo de test conlleva, en la práctica, el reclutamiento de otros circuitos neuronales diferentes a los que presumiblemente se hallan en la base del lenguaje, y que estarían implicados, por tanto, en otros procesos cognitivos, por lo que podría resultar imposible separar ambos fenómenos cognitivos metodológicamente. En consecuencia, podrían resultar ilegítimas ciertas correlaciones establecidas posteriormente entre determinadas habilidades lingüísticas y los *loci* asociados correspondientes, tal como resultan de los análisis de ligamiento (o de asociación) realizados con objeto de determinar la base molecular del SLI (y de sus hipotéticos subtipos). No obstante, a la hora de explicar aquella heterogeneidad tipológica tampoco puede descartarse que, al igual que sucede con otras enfermedades hereditarias, lo que se ha caracterizado como SLI pueda consistir realmente en un conglomerado de diferentes trastornos con una etiología parecida, cada uno de ellos con una causa genética diferente, de manera que dichas variantes podrían ser el resultado de la mutación de algún gen principal, o bien, de la alteración de algún gen secundario, que tendría, sin embargo, un pequeño efecto probabilístico sobre lo que es realmente un carácter cuantitativo [18].

Por otro lado, también resulta pertinente indicar que la existencia o no del fenotipo depende de un umbral establecido arti-

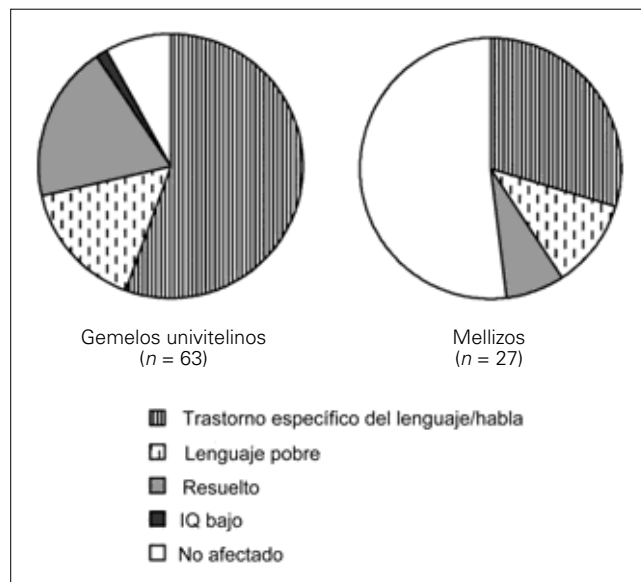


Figura 1. Clasificación de los gemelos B de una pareja en la que los individuos A satisfacen los criterios fenotípicos para la caracterización del SLI propuestos por Bishop et al [17] con objeto de cuantificar el componente genético del trastorno. Tomado de [15].

ficialmente, que separa diferentes medidas cuantitativas de distintas habilidades lingüísticas, lo que ha llevado a algunos investigadores a considerar que los trastornos del lenguaje (incluido el SLI) representan tan sólo un patrón de desarrollo extremo dentro de la variabilidad inherente al proceso normal de la ontogenia lingüística en una población dada. Para estos investigadores, resulta más apropiado descartar la idea de que un trastorno lingüístico deba describirse como una categoría *per se* o como un conjunto de rasgos asociados, de forma que sería mejor considerarlo como un *continuum* [19], resultado de la interacción cuantitativa y cualitativa de numerosos factores genéticos interdependientes, cada uno con un efecto menor, y de éstos, con el ambiente en que se desarrolla el individuo. Esta definición clínica del trastorno se encuentra en el fundamento de la aproximación genética al mismo basada en la identificación de QTL como herramienta metodológica para la caracterización de dichos factores genéticos [20].

Un último aspecto muy importante que es preciso considerar lo constituye, lógicamente, el peso específico del componente ambiental en la conformación (y en la variabilidad) del fenotipo final del SLI [15], dado que dicho componente puede determinar en último caso los niveles de expresión de los genes involucrados [21]. Existen evidencias clínicas de muchos síndromes, causados por la alteración de más de un gen, en los que diferentes individuos genotípicamente idénticos presentan síntomas (fenotípicamente) muy diversos. De hecho, para los individuos afectados las variaciones fenotípicas, esto es, la intensidad con que el trastorno se manifiesta a lo largo de sus vidas, resultan ser habitualmente más importantes que el mero condicionamiento inicial debido a su dotación genética [7]. Tanto es así que, con relación al SLI, se han caracterizado como ‘casos resueltos’ a individuos que manifiestan el trastorno en la infancia (y, presumiblemente, presentan alguna alteración genética), pero que, como consecuencia de una terapia lingüística prolongada, presentan niveles normales de competencia lingüística en la edad adulta [18] (Fig. 1).

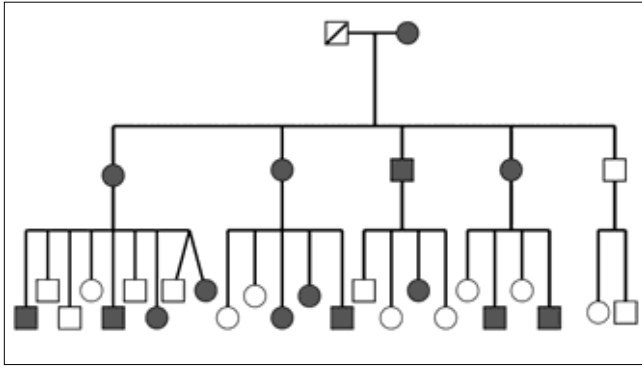


Figura 2. Árbol genealógico de la familia KE, en el que los miembros afectados por una variante del SLI hereditaria aparecen indicados mediante símbolos sombreados. Los cuadrados denotan los individuos masculinos, mientras que los círculos representan a los afectados de sexo femenino. Aquellos elementos que aparecen cruzados por una línea se emplean para simbolizar a familiares ya fallecidos. Tomado de [15].

Origen del SLI

La teoría más plausible acerca del origen del SLI [18] sostiene que sería el resultado de la asociación de dos déficit diferentes: uno, que afectaría a la memoria fonológica a corto plazo, que determina la tasa de adquisición léxica y, posiblemente, también de la sintáctica [22,23], y que tiene una base genética muy significativa [24]; y, por otro lado, un segundo componente, que se correspondería con un déficit en la capacidad de resolución temporal, que compromete la discriminación de estímulos breves o muy próximos, por lo que afectaría fundamentalmente a la percepción y, en último término, a la capacidad de decodificación [25]. Para otros investigadores este segundo componente afectaría realmente a la capacidad de discriminación de determinadas frecuencias [26], lo que distorsionaría la categorización fonológica y, en último término, el proceso de adquisición del lenguaje. Este segundo déficit dependería en mayor medida del ambiente y no de un factor genético [24], lo que podría tener importantes consecuencias terapéuticas, desde el momento en que la naturaleza de los estímulos sonoros (no lingüísticos) recibidos durante el desarrollo tendría una mayor influencia en la capacidad lingüística finalmente adquirida por el niño que factores de tipo cultural o socioeconómico [15].

Determinación del componente genético en la aparición del SLI

En consecuencia con lo discutido hasta el momento, parece evidente que un análisis de las bases moleculares del SLI debería centrarse en la identificación del gen o los genes involucrados en el establecimiento de la memoria fonológica a corto plazo, y dejar a un lado la capacidad de discriminación. Existen diversas herramientas metodológicas que permiten cuantificar el grado en que los factores genéticos contribuyen a la aparición del SLI (con independencia de las diferencias que puedan existir entre los hipotéticos componentes del mismo). Dado que en una población determinada el grado de heredabilidad observado se correlaciona siempre negativamente con la variabilidad ambiental [27], un criterio preliminar muy habitual para minimizar el efecto que el ambiente puede tener sobre la variabilidad fenotípica de los individuos afectados (y, consecuentemente, determinar la importancia y la naturaleza de los factores genéticos) consiste en la realización de estudios de agregación familiar, que buscan evaluar la posible incidencia del trastorno en los

parientes del individuo afectado [28], si bien este tipo de análisis presenta el problema de que no permite discriminar aquella agregación que tiene como causa la transmisión cultural [15]. Otro procedimiento metodológico habitual es el análisis fenotípico de individuos crecidos en condiciones en las que el estímulo lingüístico es presumiblemente el mismo, y cuya dotación genética sea igual o diferente: la comparación entre gemelos univitelinos y mellizos suele ser la estrategia preferida y los resultados obtenidos en el caso del SLI (Fig. 1), como sucede con otros trastornos cognitivos, parecen concluyentes a favor de la hipótesis que propone la existencia de una causa genética para el mismo [17,21,29], incluso cuando se aplican criterios estrictos en la definición del trastorno [17]. El análisis de individuos adoptados permite, en esta línea, evaluar también el posible efecto del ambiente lingüístico al que se expone el niño sobre la aparición de los trastornos del lenguaje [30]. Una última alternativa la constituyen los estudios de parentesco, que, mediante el análisis del patrón de segregación del fenotipo, permiten obtener información acerca del modo de transmisión del trastorno [28].

En conjunto, los diferentes estudios parecen concluir que, en el caso del SLI, una significativa proporción de la variabilidad fenotípica observada en una determinada población y en determinadas condiciones ambientales puede ser atribuida a causas genéticas [3], si bien diferentes test experimentales (que supuestamente evalúan distintos aspectos del procesamiento lingüístico) pueden dar lugar a distintas medidas de heredabilidad [24]. El hecho de que la heredabilidad exista y pueda cuantificarse no implica conocer nada acerca de la base genética de los trastornos lingüísticos (y, por extensión, del propio lenguaje), que seguramente es complicada, dado que, presumiblemente, tal como se deriva de los análisis de herencia clásicos, parecen estar implicados muchos genes, de forma que la correlación entre fenotipo y genotipo es compleja [31]. Y esta complejidad se acentúa aún más por la existencia de casos de fenocopia y de penetrancia reducida [3].

EL SLI ASOCIADO A LA MUTACIÓN DEL GEN *FOXP2*: ASPECTOS ETIOLÓGICOS

Un caso paradigmático de la situación más sencilla del SLI desde el punto de vista genético, en la que el trastorno se debe a una mutación en un gen único y dominante, lo constituye la variante, descrita por Hurst et al [32] en una única familia británica (Fig. 2).

La caracterización fenotípica de esta variante del SLI constituye un reflejo de lo apuntado anteriormente acerca de los problemas que supone una definición exacta del SLI. Inicialmente se consideró que los individuos afectados sufrían un trastorno que afectaba a aspectos exclusivamente lingüísticos de su desarrollo [33]. Posteriormente, dicho trastorno se definió en términos de una dispraxia orofacial que dificultaba la articulación [34]. Más tarde se sugirió que no sería el déficit en el control motor el rasgo nuclear de la patología, desde el momento en que las dificultades que se observaban en lo concerniente a la repetición y el deletreo de palabras, reales o no, y en la manipulación de fonemas, se detectaban asimismo a nivel escrito [35]. Además, los individuos afectados no sólo manifestaban problemas en la producción lingüística, sino también en la comprensión, como acontecía en lo concerniente a la decisión léxica, que permite discriminar, por ejemplo, entre palabras reales e

inventadas [35]. Y esto sucedía asimismo a nivel morfosintáctico, de forma que los pacientes experimentaban dificultades tanto para la generación de estructuras (flexión o derivación), como para su comprensión (en particular, en lo que atañe a oraciones complejas) [3]. Por otro lado, determinados investigadores indicaron que esta variante del SLI podría conllevar, asimismo, algún tipo de déficit cognitivo, desde el momento en que el IQ no verbal parece ser ligeramente menor que en los individuos no afectados [34] y no tiende a cosegregarse junto con el IQ verbal [3], aunque también es cierto que se ha sugerido que los problemas cognitivos no lingüísticos podrían ser una consecuencia del hecho de que, como sucede en otros casos, las dificultades lingüísticas terminan derivando en un riesgo de exclusión social, educativa y conductual [36]. Por otro lado, de ser realmente de tipo cognitivo la base del trastorno, un problema en la capacidad de secuenciación daría lugar seguramente a problemas (cognitivos) más extensos que los que se observan realmente [15].

Las investigaciones más recientes han terminado expandiendo el alcance del fenotipo más allá del componente exclusivamente lingüístico, al concluir que deben ser varias las funciones cerebrales afectadas [3]. De lo que se conoce actualmente acerca de esta variante del SLI puede colegirse que su causa se encuentra seguramente en un problema en la capacidad de secuenciación de eventos o en el aprendizaje procedimental, que afectaría tanto al movimiento como a la cognición [35]. Este patrón fenotípico, donde convergen diversos problemas motores en la región orofacial que afectan al habla, y otros de tipo cognitivo, es semejante al que presentan determinados tipos de apraxia, caracterizados también por una incapacidad en la programación de movimientos secuenciales [37].

EL SLI ASOCIADO A LA MUTACIÓN DEL GEN *FOXP2*: ASPECTOS NEUROANATÓMICOS Y NEUROFISIOLÓGICOS

Diversos estudios recientes han puesto de manifiesto que en los individuos afectados por esta variante del SLI existirían distintas anomalías morfológicas en ambos hemisferios, en particular, una menor densidad de materia gris en el giro frontal inferior, la cabeza del núcleo caudado, el giro precentral, el polo temporal y el cerebelo, así como una densidad anormalmente superior en el área de Wernicke, el giro angular y el putamen [38,39]. Como era previsible, muchas de estas regiones están involucradas en el procesamiento lingüístico [40]. Asimismo, se ha detectado de forma recurrente la existencia de una correlación entre las alteraciones de tipo morfológico y las funcionales, de manera que, por ejemplo, una menor densidad de materia gris parece implicar una sobreactivación de estas regiones durante la realización de ciertas tareas lingüísticas [41], como

Tabla I. Determinación de las anomalías funcionales asociadas al procesamiento fonológico y/o la articulación en individuos de la familia KE. En este experimento se evaluaba la capacidad de repetición de palabras de los individuos afectados, de forma que durante el mismo el sujeto oía, a un ritmo de 40 elementos por minuto, una serie de palabras reales, que debía repetir, y de palabras invertidas, a las que debía reaccionar emitiendo siempre una misma palabra previamente seleccionada. A diferencia del caso de las palabras invertidas, la respuesta a las palabras reales requería un análisis fonológico adicional. La funcionalidad de las diferentes áreas cerebrales se analizó mediante PET y los datos resultantes se procesaron mediante un mapeo paramétrico estadístico –*Statistical Parametric Mapping* (SPM)–. Z indica la unidad de distribución normal. BA denota el área cortical según la descripción de Brodmann. Adaptado de [41].

Región anatómica	Hemisferio	BA	Coord. (x, y, z)	Z
Subactivadas				
Córtex cingulado/zona anterior al área motora suplementaria	lqz.		-10, 12, 48	
Área motora suplementaria	lqz.		-6, -2, 56	6,05
Área motora suplementaria/córtex cingulado	lqz.		-2, -4, 48	
Córtex sensorimotor (rostro, labios)	lqz.		-50, -20, 36	4,77
Córtex temporal medio	lqz.		-56, -54, 4	3,12
Sobreactivadas				
Córtex prefrontal ventral	lqz.	47/45	-46, 32, -4	3,27
Córtex premotor	lqz.		-26, 18, 36	3,49
			-24, 18, 48	3,32
Área de Broca	lqz.	44	-46, 10, 20	3,27
Cabeza del núcleo caudado	lqz.		-2, 14, 8	3,77
Cola del núcleo caudado	lqz.		-18, -32, 16	3,01
			-28, -38, 16	3,23
			-22, -42, 12	3,96
Giro angular	lqz.	39/19	-42, -72, 32	3,37
			-36, -76, 36	3,40

sucede fundamentalmente con determinadas áreas corticales y subcorticales motoras del lóbulo frontal (Tabla I). Este último hecho podría explicar la existencia de la dispraxia orofacial como uno de los síntomas característicos de este síndrome o, incluso, como la disfunción nuclear del mismo. Resulta muy significativo que la única zona funcionalmente anormal que presente además anomalías estructurales bilaterales sea el núcleo caudado, de forma que en esta región podría localizarse la patología primaria, toda vez que la etiología de esta variante del SLI se asemeja en gran medida a la que caracteriza a las lesiones del cuerpo estriado en pacientes con distonía espástica, donde también existe una sobreactivación secundaria de áreas premotoras asociadas al daño subcortical en el putamen [42].

La presencia de anomalías funcionales y morfológicas en el núcleo caudado, o acaso en todos los ganglios basales, ha sido confirmada por otros investigadores [43]. Con todo, el análisis más completo realizado hasta la fecha ha sido el de Liégeois et al [44], quienes han determinado con bastante exactitud las diferencias en el patrón de actividad cerebral durante las tareas de acceso al léxico y selección de elementos en el mismo, mediante un diseño experimental que incluía la generación en voz alta o en silencio de verbos a partir de los correspondientes sustantivos (Tablas II y III, respectivamente). Liégeois et al [44]

Tabla II. Experimento en el que se induce una respuesta lingüística silenciosa en individuos de la familia KE. En este tipo de experimentos se analizó mediante fMRI el patrón de activación cortical de miembros de la familia KE, afectados y no afectados por la dispraxia verbal descrita en la misma. En dicho experimento se proponía a los sujetos que generaran en silencio los verbos correspondientes a una serie de sustantivos. En la tabla se recogen las regiones sobreactivadas y subactivadas durante el ensayo. Es preciso tener en cuenta que las regiones indicadas son aquéllas en las que $p < 0,01$, de manera que el umbral de significación estadística resulta insuficiente para realizar comparaciones múltiples y en este sentido debe considerarse, en particular, la disminución del nivel de activación del putamen del hemisferio izquierdo. No obstante, y tal como era esperable, diversas regiones que en estos individuos presentaban anomalías morfológicas manifiestan, asimismo, algún tipo de anomalía funcional. BA denota el área cortical según la descripción de Brodmann. Adaptado de [44].

Región anatómica	Hemisferio	BA	Coord. (x, y, z)	Z
Subactivadas				
Giro frontal inferior (<i>pars opercularis</i>)	Izq.	44	-60, 12, 12	4,99
Giro supramarginal	Izq.	40	-63, -33, 24	4,72
Porción superior del giro precentral	Izq.	4	-51, 9, 33	3,52
Giro frontal inferior (<i>pars triangularis</i>)	Der.	5	48, 30, 15	3,01
Putamen/globo pálido	Der.	-	18, -3, -3	3,08
Sobreactivadas				
Porción posterior del giro temporal superior	Izq.	22	-60, -45, 12	4,18
	Der.	22	66, -15, 15	3,71
Giro precentral	Izq.	4	-60, -15, 42	6,74
	Der.	4	57, -9, 42	5,01
Polo temporal	Der.	38	36, 15, -27	3,60
Porción posterior del giro temporal medio	Izq.	22/39	-48, -54, 12	4,68
	Der.	22/39	51, -69, 15	4,73
Porción superior del giro poscentral	Der.	3	45, -39, 60	6,77
	Izq.	3	-42, -42, 63	5,96
Porción superior del giro precentral	Der.	4	42, -15, 60	5,90
	Izq.	4	-57, -15, 45	6,84

han propuesto que uno de los déficit de esta variante del SLI consistiría en una reducción de la velocidad de selección de elementos en el léxico (pero no en una disfunción en sentido estricto de dicha capacidad), en consonancia con el menor nivel de actividad detectado en el giro frontal inferior del hemisferio izquierdo. Además, y a diferencia de lo que ocurre en el caso de lesiones posnatales, los individuos afectados por esta variante del SLI no han desarrollado un mecanismo compensatorio en la región homóloga del hemisferio derecho, de forma que el gen implicado parece actuar bilateralmente. Asimismo, la existencia de una menor actividad en las regiones implicadas en el procesamiento fonológico (como la zona posterior del área de Broca y el giro supramarginal izquierdo) explicaría, para estos investigadores, la existencia de la dispraxia verbal característica de este síndrome. Significativamente, este estudio ha confirmado la existencia de una menor activación de las estructuras subcorticales (fundamentalmente del putamen y el globo pálido), de manera que también podrían estar afectados los circuitos corticoestriado-corticales [45], que tanta importancia tienen para el lenguaje [14]. Aunque la función general de los ganglios basales parece ser la del procesamiento de acciones secuenciales

para permitir tareas rutinarias (motoras y cognitivas), pero también su modificación en respuesta a cambios ambientales que demandan una alteración de dichos procesos [46], en lo que atañe estrictamente al lenguaje su papel consistiría (junto con el cerebelo) en el procesamiento de las tareas secuenciales necesarias para la fonación o la sintaxis [14]. Para tratar de compensar parcialmente estos déficit, los individuos afectados sobreactivan otras regiones corticales, no involucradas habitualmente en el lenguaje (Tablas II y III), de manera que el patrón global de activación se hace más bilateral y posterior. Entre dichas regiones se encuentra el córtex insular anterior del hemisferio izquierdo, un área involucrada en la regulación de la articulación [47], lo que podría constituir una estrategia de atenuación de los problemas articulatorios asociados característicamente a esta afección.

EL SLI ASOCIADO A LA MUTACIÓN DEL GEN FOXP2: ASPECTOS MOLECULARES

Clonación del gen FOXP2

Desde el punto de vista genético, esta variante del SLI parece deberse, como ya se ha apuntado, al efecto de la alteración de un gen único autosómico y dominante [32]. La utilización de métodos paramétricos tradicionales de análisis de ligamiento permitió acotar una pequeña región del cromosoma 7, la banda 7q31, como el *locus* del gen presumiblemente implicado en el trastorno [48], que sería identificado posteriormente [49] mediante el uso de la información proporcionada por el análisis cromosómico de un paciente (CS) no perteneciente a la familia analizada (KE), pero que presentaba un fenotipo semejante, producido por una translocación recíproca entre los cromosomas 7 y 5 y que, presumiblemente, había afectado a la secuencia codificante del gen que también se hallaba mutado en el caso de la familia KE (Fig. 3). El gen en cuestión, denominado FOXP2, codifica un factor transcripcional de tipo FOX [49].

Aspectos transcripcionales y traduccionales de la expresión del gen FOXP2

En el ser humano el gen FOXP2 parece presentar dos promotores alternativos, a partir de los cuales se transcriben distintos ARNm con diferentes patrones de maduración [50], por lo que deben sintetizarse seguramente diversas isoformas de la proteína [49,50] (Fig. 3), si bien la significación biológica de las mismas no se ha podido determinar hasta el momento. La existencia de una maduración alternativa del ARNm del gen también se ha demostrado en otras especies de mamíferos, como el ratón, o en un ave como *Taeniopygia guttata* [51], si bien dicho patrón de maduración no parece haberse conservado filogenéticamente, y ha variado de una especie a otra. En cualquier caso, todas las isoformas alternativas de la proteína, traducidas a partir de las diferentes poblaciones de ARNm alternativos, presentarían

Tabla III. Experimento en el que se induce una respuesta lingüística oral en individuos de la familia KE. En este experimento se proponía a los sujetos que pronunciaran en voz alta los verbos generados en respuesta a una serie de 40 sustantivos diferentes, o bien, que simplemente repitieran dichos sustantivos, según la naturaleza de las indicaciones del experimentador. El patrón medio de activación se obtuvo mediante técnicas de fMRI y en la tabla se recoge la relación de regiones sobreactivadas y subactivadas durante dicho experimento. Como en el caso anterior, el umbral de significación se estableció para $p < 0,01$, el cual, como se ha indicado, resulta insuficientemente discriminativo para realizar comparaciones múltiples. BA denota el área cortical según la descripción de Brodmann. Adaptado de [44].

Región anatómica	Hemisferio	BA	Generación		Repetición	
			Coord. (x, y, z)	T	Coord. (x, y, z)	T
Subactivadas						
Giro frontal inferior (<i>pars triangularis</i>)	Izq.	45	-54, 39, 0	3,28	-60, 21, 9	3,07
Putamen	Izq.		-18, -6, 15	3,26		
	Der.		15, -3, 15	3,24		
Porción superior del giro precentral	Izq.	4/6			-27, -24, 69	5,04
Sobreactivadas						
Ínsula anterior	Izq.				-27, 21, 9	3,14

gratorias del cuerpo estriado. Desde las primeras semanas de vida resulta posible detectar dicha expresión en las eminencias gangliónicas, de forma que los mayores niveles de transcrito –pero también la mayor abundancia de proteína–, se localizan progresivamente en casi todas las poblaciones neuronales de los ganglios basales, aunque fundamentalmente en las del putamen y del núcleo caudado (y durante la fase posnatal también en otras zonas, como la sustancia negra o el núcleo *accumbens*) [52]. En la rata se ha comprobado que este patrón de expresión es, además, diferencial, en el sentido de que durante el desarrollo (y, en menor medida, en el estadio adulto) el gen no se expresa en la matriz del estrioso, sino únicamente en el compartimento estrioso [53], cuyas neuronas reciben fundamentalmente aferencias del córtex límbico [54]. *T. guttata*, en la que se observa igualmente una expresión preferente del gen en los ganglios basales, tanto en el estadio adulto como durante el desarrollo [51,55], constituye la única especie en la que, hasta la fecha, se han realizado los estudios histológicos precisos para tratar de determinar la identidad de las células donde se expresa el gen *FoxP2*. La conclusión más significativa es que en este ave la proteína FoxP2 parece no estar presente en las interneuronas del cuerpo estriado, sino únicamente en las neuronas dopaminérgicas eferentes, que contarían, al menos, con receptores de dopamina de tipo D1 [51], las cuales se proyectan hacia el córtex y reciben la aferencia de neuronas glutamatérgicas corticales y dopaminérgicas de la sustancia negra [56]. Por último, en el caso del ser humano, los niveles más elevados de expresión del gen (y también de proteína) durante el desarrollo también se localizan, como era previsible, en los ganglios basales [52], fundamentalmente en la cabeza y en la cola del núcleo caudado y en el putamen, así como (exclusivamente) en la parte interna del globo pálido, que es la zona de aferencia hacia los núcleos motores del tálamo [55]. Si la compartimentalización del patrón de expresión de *Foxp2* observada en la rata se conservase en el caso del gen homólogo humano, podría predecirse una expresión ligeramente mayor del gen en el núcleo caudado con respecto al putamen, dado que en el primero el compartimento estrioso es más prominente [57]. Resulta muy significativo

que, como ya se ha señalado, en los individuos que cuentan con una versión defectuosa del gen *FOXP2* el núcleo caudado es una región disfuncional que también presenta anomalías estructurales bilaterales. La dispraxia orofacial que manifiestan estos pacientes podría correlacionarse con una menor actividad estrioso, la cual se encuentra asociada, entre otras tareas, con la planificación de movimientos repetitivos [58]. Tras el nacimiento, la expresión del gen disminuye ligeramente con la edad en todas las estructuras donde se detectaba transcrito y proteína durante el desarrollo embrionario. De todas formas, en el caso del ser humano parece imprescindible la realización de estudios de expresión más detallados a nivel citológico.

Expresión de FOXP2 en otras estructuras cerebrales

Además de en los ganglios basales, en el ratón se detecta transcrito del gen y proteína Foxp2 en algunas subpoblaciones de la capa VI del córtex cerebral (frontal, parietal y occipital), en las neuronas de Purkinje cerebelosas y en ciertas zonas del tálamo [52]. El patrón de expresión del gen es semejante en el caso de la rata [53], así como en *T. guttata* [51], donde se ha demostrado explícitamente que la expresión del gen en las células de Purkinje se produce en ambos hemisferios [55]. Característicamente los niveles de expresión en estas estructuras son inferiores, en todos los casos, a los que se detectan en los ganglios basales. Por otro lado, resulta significativo que, al menos en *T. guttata*, los niveles más elevados de expresión del gen en el cerebro medio se localicen en las zonas dopaminérgicas que proyectan hacia los ganglios basales [51], lo que confirmaría la circunscripción de la expresión de *FoxP2* a las neuronas que presentan una inervación dopaminérgica. Hasta la fecha los análisis realizados en el ser humano son menos exhaustivos, pero parecen confirmar que el gen se expresaría en el córtex cerebral (al menos en la 14.ª semana de vida), fundamentalmente en las regiones perisilvianas de ambos hemisferios, así como en los lóbulos frontal y occipital [52]. Datos más recientes demuestran que dicha expresión tendría lugar (al menos entre las semanas 19.ª y 22.ª de vida) en la capa VI del córtex, en la subplaca y en la zona intermedia [55], en consonancia con los resultados obtenidos en el ratón. En el ser humano el gen *FOXP2* se expresa asimismo de forma abundante en el tálamo, fundamentalmente en el núcleo central mediano, en el núcleo medial dorsal y en el complejo ventrobasal, que presenta una importante conectividad con los córtices motor y premotor [59], y, en menor medida, también en los núcleos anteriores (dorsal y ventral), en el núcleo parafascicular y en el núcleo ventral posterior (lateral y medial). El gen también se expresa en el núcleo subtalámico y en el núcleo *ruber*. Al menos en los primates, la actividad del núcleo central mediano y del núcleo parafascicular se ha correlacionado con el procesamiento de información sensorial vinculada a la atención y relevante para la generación de respuestas condicionadas [60].

Expresión de FOXP2 fuera del sistema nervioso central

El gen *FOXP2* se expresa también en otras regiones durante el desarrollo embrionario, como el pulmón, el intestino y el corazón [61], así como en diferentes tejidos del individuo adulto [49]. Se

ha determinado que en el epitelio pulmonar la proteína FOXP2 parece funcionar como un represor transcripcional [61]. En el caso del ser humano resulta evidente que la dosis génica desempeña un papel muy importante en la aparición de la variante del SLI asociada a la mutación del gen, desde el momento en que, al tratarse de un caso de dominancia, los individuos afectados son heterocigóticos, de ahí que posean una copia no mutada del gen. Seguramente la existencia de un nivel reducido de proteína es suficiente para asegurar que los restantes procesos ontogenéticos en los que presumiblemente participa FOXP2 transcurran correctamente, mientras que es insuficiente para garantizar un adecuado desarrollo de los circuitos neuronales involucrados en el lenguaje [3,49]. Este fenómeno se ha observado también en el caso de otros procesos en los que intervienen otros factores transcripcionales de esta misma familia [62].

Coexpresión del gen FOXP2 y otros genes del grupo FOXP: implicaciones biológicas

Resulta muy significativa la coexpresión del gen *FOXP2* en el sistema nervioso central junto con otros de la misma familia, como *FOXP1* y *FOXP4*, que también son factores transcripcionales. No obstante, dicha coexpresión es únicamente parcial, desde el momento en que, si bien, por ejemplo, el patrón de expresión del gen *FOXP1* en los ganglios basales es semejante al de *FOXP2*, en cambio, durante la corticogénesis la expresión del primero tiene lugar preferentemente en las capas más externas (III-V) y sólo posnatalmente dicha expresión queda constreñida a la capa VI. Asimismo, el gen *FOXP1* se expresa en el hipocampo (incluso en el estadio adulto), pero no en el cerebelo, justo lo contrario de lo que sucede en el caso de *FOXP2* [52]. En cambio, la expresión de ambos genes sí es básicamente solapante en el tálamo [55]. La propia estructura de la proteína FOXP2 y la naturaleza del mecanismo de represión transcripcional en que presumiblemente participa explican seguramente esta coexpresión; en particular, el hecho de que los genes *FOXP1*, *FOXP2* y *FOXP4* presenten patrones de expresión espaciotemporales ligeramente diferentes, que sugieren una interacción funcional diferencial [55]. En otras especies debe suceder también algo semejante. Así, por ejemplo, se ha propuesto que en *T. guttata* un incremento en el nivel de expresión de *FoxP1* permitirá conferir una especificidad sexual al desarrollo de determinadas estructuras ganglionares (en concreto, al área X y a parte del núcleo HVC, que, dentro del circuito del canto, permiten la modificación del mismo en respuesta al aprendizaje durante un período crítico), reguladas de forma general por *FoxP2*, y, por ende, la existencia de un dimorfismo sexual funcional en lo concerniente a las llamadas, que limitaría a los individuos de sexo masculino la capacidad de aprendizaje de nuevas secuencias sonoras, asociada a dichos núcleos ganglionares [55].

Características estructurales de la proteína FOXP2

La proteína FOXP2 presenta diferentes motivos estructurales. El primero de ellos consiste en dos secuencias de poliglutaminas de 40 y 10 residuos, respectivamente, que, probablemente, permiten la interacción de la proteína con otras que cuenten con este tipo de repeticiones seriadas (Fig. 3). La segunda región relevante desde el punto de vista estructural es un motivo de unión a ADN de tipo FOX (*forkhead box*) [49] (Fig. 3). Los factores transcripcionales de tipo FOX realizan funciones muy diversas, relacionadas con la regulación de la diferenciación y la proliferación celulares, la formación de patrones tisulares y la trans-

ducción de señales [63]. En concreto, algunos de ellos están involucrados en el desarrollo del sistema nervioso central, fundamentalmente del telencéfalo, como es el caso de *Foxg1* (o *BF-1*) [64] o de *Foxa2*, que, al menos en el ratón, parece participar en la regulación del desarrollo del cerebelo [65].

La proteína FOXP2 contiene, asimismo, un complejo dominio aminoterminal, que funciona como un represor transcripcional dependiente de ADN homólogo [61]. Dentro de este dominio es posible distinguir, al menos, tres subdominios diferentes, encargados de distintas interacciones proteína-proteína: una 'cremallera de leucinas', un motivo de interacción con la proteína CtBP-1 y un motivo 'en dedo de zinc' [66]. La 'cremallera de leucinas' parece ser responsable de las interacciones homotípicas y heterotípicas que establece la proteína FOXP2 con otros factores transcripcionales y es imprescindible para su unión al ADN y, en particular, permite su homodimerización y su heterodimerización con las proteínas FOXP1 y FOXP4 [66]. De hecho, y debido seguramente a la existencia de pequeñas diferencias estructurales en su dominio FOX, la proteína *Foxp2* (aunque también *Foxp1* y *Foxp4*) parece unirse obligatoriamente al ADN en forma de dímero [66], a diferencia de lo que sucede con otros factores transcripcionales de esta familia, que lo hacen en forma monomérica [67]. Lo más probable es que la dimerización provoque algún tipo de cambio conformacional en el complejo molecular que integran ambos factores transcripcionales, que facilitaría la unión de otra(s) molécula(s) correpresora(s) necesaria(s) para la correcta regulación de la actividad transcripcional. Por su parte, el motivo de unión a CtBP-1 permite que esta proteína, que funciona como un correpresor de diversos factores transcripcionales [68,69], actúe sinérgicamente junto con FOXP2 (y FOXP1), modulando el proceso de represión transcripcional mediado por esta última; no obstante, su presencia no es imprescindible para garantizar la actividad represora de *Foxp2* [66] y, de hecho, el motivo de unión a CtBP-1 no está presente en otras proteínas de la familia FOX que también funcionan como represores transcripcionales, como es el caso de FOXP4 [61]. Finalmente, en lo concerniente al motivo 'en dedo de zinc', parece que no tiene actividad represora *per se*, ya que, de hecho, puede incrementar por sí solo la actividad transcripcional del gen diana [66], de forma que su función debe ser la de modular de alguna manera la actividad represora global de la proteína y/o del complejo regulador del que forma parte. En conjunto, los datos estructurales y los análisis de actividad *in vivo* e *in vitro* sugieren que la actividad reguladora de la expresión génica de la proteína FOXP2 se lleva a cabo mediante su integración en un complejo multiproteínico, del que también forman parte otras proteínas de su misma familia, como FOXP1 y FOXP4, pero, asimismo, de familias diferentes, como CtBP-1. La flexibilidad del sistema y, por inclusión, su especificidad temporal y/o tisular, debe explicarse seguramente por la posibilidad de lograr distintas combinaciones de homo y heterodímeros y de integrar en los mismos diferentes elementos correpresores y coactivadores [66].

Aspectos fenotípicos asociados a la mutación del gen FOXP2: la base molecular de (algunas formas de) SLI

Se han descrito diversas afecciones genéticas que se deben a una alteración de alguno de los motivos estructurales presentes en el gen *FOXP2* y que provoca diversos trastornos en el sistema nervioso central. Así, en lo concerniente a los motivos ricos en glutamina, la expansión anormal de este tipo de secuencias da lugar a diversas enfermedades neurodegenerativas, que incluyen distin-

tos tipos de ataxias [70,71]. Algunas de estas ataxias afectan también a la capacidad lingüística del individuo, como sucede, por ejemplo, con la enfermedad de Machado-Joseph, una ataxia espino-cerebelosa de tipo 3, que se caracteriza, entre otros síntomas, por dificultades motoras, problemas de locución y un discurso poco inteligible, y que se debe a la expansión anormal de un triplete (CAG) en la secuencia del gen *NJD* [72], cuyo producto, la ataxina-3, también se localiza fundamentalmente en las neuronas del cuerpo estriado [73]. La similitud de este caso con el de la variante del SLI asociada a la mutación del gen *FOXP2* no deja de ser interesante. No obstante, y a diferencia de lo que sucede con este tipo de enfermedades neurodegenerativas, las secuencias de poliglutamina presentes en *FOXP2* son bastante estables, dado que están codificadas por una mezcla de diferentes tripletes (CAG y CAA) [50]. El único polimorfismo observado en dichas secuencias se localiza en el segundo motivo rico en glutamina: si bien esta variación secuencial se ha detectado en el seno de una familia en la que algunos de sus miembros presentan un trastorno lingüístico, la expansión no cosegrega con dicho trastorno [74]. Por otra parte, y en lo concerniente al motivo FOX, son muchas las enfermedades que afectan al correcto desarrollo del sistema nervioso y que se deben a la sustitución de residuos críticos de este dominio [63], como sucede con el caso de *Foxg1* (o *BF-1*), cuya mutación da lugar a una maduración prematura de las células neuroepiteliales telencefálicas, lo que provoca, en último término, una reducción del volumen de los hemisferios cerebrales [64], o con el gen *Foxb1* (o *ofkh5*), cuya mutación da lugar a la desaparición específica del núcleo mamilar del diencéfalo [75]. Finalmente, en lo que atañe al motivo en 'cremallera de leucinas', se ha constatado recientemente cómo la alteración de su secuencia (en concreto la delección de un único triplete correspondiente a glutamato y asociada a un síndrome autoinmune ligado al cromosoma X) presenta la misma manifestación fenotípica que una mutación en el motivo FOX [76], lo que corroboraría lo ya apuntado anteriormente acerca de que la actividad represora de la proteína exigiría la presencia de un motivo 'cremallera' intacto [66].

En los pacientes que presentan la variante del SLI asociada a la mutación del gen *FOXP2* se ha podido establecer una correlación fenotipo-genotipo exacta. Así, en el caso de los individuos afectados pertenecientes a la familia KE ha tenido lugar una mutación puntual, que ha ocasionado la sustitución de uno de los aminoácidos que constituyen el motivo de tipo FOX (Fig. 3), concretamente una conversión G → A en el exón 14, que ha provocado el reemplazamiento de una arginina (Arg553), crítica para la unión a la secuencia diana (de hecho, este residuo está conservado en todas las especies y en todos los factores transcripcionales de la familia), por una histidina no funcional [49], lo que ha dado lugar a una disminución de la carga electrostática superficial de la tercera α -hélice del motivo FOX y, presumiblemente, a una alteración de los determinantes necesarios para la interacción entre el ADN y el factor transcripcional [77]. En el caso del paciente CS, la ocurrencia de una translocación recíproca ha provocado la ruptura del gen entre los exones 3 y 4, y ha dado lugar a una terminación prematura de la traducción, de manera que la proteína sintetizada no es funcional, al carecer de los principales motivos estructurales [49] (Fig. 3).

Base molecular de (otras variantes de) SLI: análisis molecular de otras formas del SLI y de su relación con la asociada a la mutación del gen *FOXP2*

A pesar del indudable interés que el análisis del gen *FOXP2*

puede tener para el esclarecimiento de las bases moleculares del lenguaje humano (véase la segunda parte de este artículo [78]), algunos investigadores sostienen que, si se mantiene que la afección nuclear de la variante del SLI asociada a la mutación del gen *FOXP2* es la dispraxia orofacial que impide una correcta articulación, una aplicación rigurosa y estricta de los criterios etiológicos definitorios del SLI debería implicar que dicha variante dejara de considerarse una forma del SLI. En este contexto ha de entenderse el renovado interés por lograr una caracterización molecular de otras formas (típicas) del SLI. Aunque se han descrito algunos casos del SLI en los que existe un patrón de herencia autosómica dominante parecido al de la familia KE [79], lo cierto es que en los análisis de parentesco realizados hasta el momento con muestras de pacientes afectados por SLI resulta complicado, en líneas generales, distinguir el patrón de herencia del trastorno de una manera tan concluyente como sucede con el caso de la variante asociada a la mutación del gen *FOXP2* [80]. Esto parece sugerir que, probablemente, mientras algunos tipos del SLI puedan (y deban) ser distinguidos cualitativamente, es decir, estarían causados por el efecto de un pequeño número de genes principales, otros deberían considerarse parte de un *continuum*, siendo el resultado del efecto acumulativo de un mayor número de genes de menor importancia [15]. Esta aproximación se sitúa en la línea de lo que sucede con otros trastornos genéticos, que rara vez se deben a la mutación de genes concretos, sino al efecto acumulativo de numerosos factores genéticos de riesgo influidos por el ambiente [81]. Por esta razón, se han seguido realizando análisis de ligamiento adicionales, con objeto de caracterizar los QTL presumiblemente implicados en las variantes (clásicas) del SLI [3]. El resultado más importante de este tipo de análisis ha sido la identificación de diversos QTL independientes del *locus* identificado en el cromosoma 7 y correspondiente a *FOXP2*.

El análisis más completo realizado hasta la fecha ha sido el llevado a cabo por el SLI Consortium [82], en el que se han contemplado tres componentes fenotípicos diferentes del trastorno: la evaluación clínica del mismo, las capacidades lingüísticas receptiva y expresiva, y la capacidad de repetición de elementos sin valor lingüístico. Como resultado de este análisis se han identificado dos QTL en los cromosomas 16 y 19. El *locus* más significativo sería 16q24 y estaría ligado, preferentemente, al criterio de repetición de términos no lingüísticos, que se considera que evalúa la memoria de trabajo fonológica. Con menor significación estadística aparecería el *locus* 19q13, que estaría ligado con mayor probabilidad a la capacidad expresiva, mientras que la significación estadística de su relación con las otras variables fenotípicas sería menor. Ninguno de estos *loci* estaría ligado al coeficiente de inteligencia no verbal. Curiosamente no se detectó ningún ligamiento con el *locus* correspondiente al gen *FOXP2*.

Mediante la aplicación de una metodología diferente para la realización de los análisis de ligamiento, que incluía tres clasificaciones fenotípicas distintas del trastorno (diagnóstico clínico, trastorno del lenguaje hablado y problemas de lectura), y excluía explícitamente otro tipo de disfunciones que suelen afectar (secundariamente) al lenguaje (anomalías auditivas y déficit de la función motora oral) y rechazaba, por último, los casos en los que el individuo presentaba algún trastorno adicional que afectaba al lenguaje (autismo, problemas neurológicos, etc.), Bartlett et al [83] concluyeron que debería existir un tercer QTL asociado al SLI, localizado en el cromosoma 13q21 y firmemente asociado al criterio fenotípico del trastorno en la habilidad de lectu-

ra. La comorbilidad que manifiestan la dislexia y el SLI, observada por otros investigadores [27], podría deberse a la existencia de una causa genética (parcialmente) común para ambos trastornos. Barlett et al [83] sugirieron que podría existir un *locus* adicional para el SLI en el cromosoma 2, concretamente en la región 2p22, aunque con una significación estadística menor y, con menor probabilidad aún, asociado al componente fenotípico del problema de lectura, un tercer *locus* en 17q23.

Resulta muy interesante constatar cómo no se ha podido establecer una identificación entre el gen *FOXP2* y el *locus* situado en la región 7q31 al que apuntan los análisis de ligamiento realizados con objeto de identificar los QTL implicados en las formas comunes (sin incluir, por tanto, los casos de la familia KE o del paciente CS) del SLI [84]. En estos casos no se observa la mutación puntual asociada al fenotipo característico de la familia KE, pero sí una asociación muy significativa con una zona de la región 7q31 adyacente a *FOXP2* y localizada entre el gen de la fibrosis quística y el marcador D7S3052 [84]. Esta región se ha asociado igualmente con el autismo, pero nuevamente el *locus* para esta afección (*AUTS1*) no se solapa con la secuencia del gen *FOXP2*, que, de esta manera, no estaría implicado tampoco en el autismo [74]. No obstante, y dada la reiteración de este tipo de resultados, resulta fundamental obtener la secuencia completa del gen, con objeto de descartar la existencia de mutaciones en zonas diferentes de la región codificante ya caracterizada y que pudieran afectar a la regulación transcripcional o a la maduración del ARNm de *FOXP2* [50].

CONCLUSIONES

La aproximación molecular a la caracterización de la variante del SLI vinculada a la mutación del gen *FOXP2* parece aclarar sensiblemente los problemas (metodológicos, clínicos y terapéuticos) asociados a las contradicciones derivadas del análisis fenotípico de la misma que se había venido realizando hasta el momento. A la luz de los resultados obtenidos mediante dicha aproximación parece evidente que esta variante del SLI no se diferenciaría de otros síndromes neurodegenerativos, en el sentido de que una compleja manifestación fenotípica, que implica a menudo altera-

ciones funcionales, cognitivas, conductuales y lingüísticas, puede ser debida a la mutación de un único gen, precisamente porque dicho gen se encuentra integrado en un complejo sistema molecular de regulación, cuya más leve alteración provoca importantes modificaciones en la expresión de todos los genes que lo integran [85]. Otra importante aportación de este tipo de estudios, con implicaciones terapéuticas significativas, ha consistido en poner de manifiesto cómo el análisis genético de la disfunción de un proceso cognitivo exige (y da lugar a) una reevaluación permanente del fenotipo de partida en función de los datos revelados progresivamente por dicho análisis genético, de forma que la descripción fenotípica inicial del trastorno (y seguramente la metodología seguida en su tratamiento) puede terminar alejándose bastante de la caracterización clínica de dicho trastorno realizada en las etapas iniciales de su evaluación [15].

Por otro lado, el análisis molecular de la variante del SLI ligada a la mutación de *FOXP2* cuenta con el interés adicional de constituir una de las aproximaciones más productivas, hasta la fecha, a la dilucidación de las bases moleculares (y de la trayectoria evolutiva) del lenguaje. Puesto que una capacidad lingüística plenamente desarrollada parece ser una facultad exclusivamente humana, resulta evidente que su análisis mediante genética inversa (esto es, a través de la caracterización de los efectos fenotípicos de mutaciones dirigidas realizadas en secuencias que se sospecha que puedan estar involucradas en la emergencia y/o el funcionamiento del lenguaje) es inaceptable por motivos éticos, de forma que las únicas secuencias mutadas potencialmente disponibles para su estudio serían las generadas por azar en las poblaciones humanas e identificadas a través de su manifestación fenotípica en forma del SLI. El análisis en otras especies de los genes homólogos a los caracterizados de esta manera en el ser humano (como es el caso de *Foxp2* o *FoxP2*) está resultando también muy productivo, sobre todo si finalmente se recurre a la generación de individuos *knock-out*, fundamentalmente en el ratón, como suele ser habitual en la investigación neurocognitiva a nivel molecular. Las principales conclusiones que pueden extraerse a partir de este tipo de análisis acerca de la ontogenia y la filogenia del lenguaje se exponen de forma detallada en la segunda parte de este artículo [78].

BIBLIOGRAFÍA

- Collins FS. Positional cloning moves from perdictional to traditional. *Nat Genet* 1995; 9: 347-50.
- Korstanje R, Paigen B. From QTL to gene: the harvest begins. *Nat Genet* 2002; 31: 235-6.
- Fisher SE, Lai, CSL, Monaco AP. Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 57-80.
- Francks C, MacPhie IL, Monaco AP. The genetic basis of dyslexia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 483-90.
- Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 1995; 11: 241-7.
- Belknap JK, Dubay C, Crabbe JC, Buck KJ. Mapping quantitative trait loci for behavioral traits in the mouse. In Blum K, Noble EP, Sparkes RS, Chen THJ, Cull JG, eds. *Handbook of psychiatric genetics*. New York: CRC Press; 1997. p. 435-53.
- Ludlow CL, Doonan AG. Genetic aspects of idiopathic speech and language disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 1992; 25: 979-94.
- Botha RP. Discussing the evolution of the assorted beasts called language. *Lang Commun* 2000; 20: 149-60.
- Anderson SR, Lightfoot DW. The human language faculty as an organ. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 697-722.
- Botha RP. How much of language if any, came about in the same sort of way as the brooding chamber in snails? *Lang Commun* 2001; 21: 225-43.
- Botha RP. Did language evolve like the vertebrate eye? *Lang Commun* 2002; 22: 131-58.
- Nobre AC, Plunkett K. The neural system of language: structure and development. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 262-6.
- Kaan E, Swaab TY. The brain circuitry of syntactic comprehension. *Trends Cogn Sci* 2002; 6: 350-6.
- Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol* 2002; 45: 36-62.
- Bishop DVM. Genetic and environmental risks for specific language impairment in children. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 369-80.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington DC: APA; 1994.
- Bishop DVM, North T, Donlan C. Genetic basis for specific language impairment: evidence from a twin study. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 56-71.
- Bishop DVM. The role of genes in the etiology of specific language impairment. *J Commun Disord* 2002; 35: 311-28.
- Leonard LB. Specific language impairment as a clinical category. *Lang Speech Hear Serv Sch* 1991; 22: 66-8.
- Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994; 264: 1733-9.
- Tomblin JB. Genetic and environmental contributions to the risk for specific language impairment. In Rice ML, ed. *Toward a genetics of language*. Mahwah: Lawrence Erlbaum; 1996. p. 191-210.
- Gathercole SE, Baddeley AD. Phonological memory deficits in lan-

- guage disordered children. Is there a casual connection? *J Mem Lang* 1990; 29: 336-60.
23. Baddeley AD, Gathercole SE, Papagno C. The phonological loop as a language learning device. *Psychol Rev* 1998; 105: 158-73.
 24. Bishop DVM, Bishop SJ, Bright P, James C, Delaney T, Tallal P. Different origin of auditory and phonological processing problems in children with language impairment: evidence from a twin study. *J Speech Lang Hear Res* 1999; 42: 155-68.
 25. Tallal P, Miller S, Fitch RH. Neurobiological basis of speech: a case for the pre-eminence of temporal processing. In Tallal P, Galaburda AM, Llinas RR, Von Euler C, eds. *Temporal information processing in the nervous system*. New York: New York Academy of Sciences; 1993. p. 27-47.
 26. McArthur GM, Bishop DVM. Auditory perceptual processing in people with reading and oral language impairments: current issues and recommendations. *Dyslexia* 2001; 7: 150-70.
 27. Bishop DVM. Genetic influences on language impairment and literacy problems in child. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 189-98.
 28. Stromswold K. Genetics of spoken language disorders. *Hum Biol* 1998; 70: 293-320.
 29. Tomblin JB. Familial concentration of developmental language impairment. *J Speech Hear Disord* 1989; 54: 287-95.
 30. Felsenfeld S, Plomin R. Epidemiological and offspring analyses of developmental speech disorders using data from the Colorado Adoption Project. *J Speech Lang Hear Res* 1997; 40: 778-91.
 31. Fisher SE. Isolation of the genetic factors underlying speech and language disorders. In Plomin R, DeFries JC, Craig IW, McGuffin P, eds. *Behavioral genetics in the postgenomic era*. Washington: APA Books; 2002. p. 205-26.
 32. Hurst JA, Baraitser M, Auger E, Graham F, Norell S. An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 352-5.
 33. Gopnik M. Feature-blind grammar and dysphasia. *Nature* 1990; 344: 715.
 34. Vargha-Khadem F, Watkins K, Alcock K, Fletcher P, Passingham R. 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.
 35. 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.
 36. Rutter M, Mawhood L. The long-term psychosocial sequelae of specific developmental disorders of speech and language. In Rutter M, Casaer P, eds. *Biological risk factors for psychosocial disorders*. Cambridge: University of Cambridge Press; 1991. p. 233-59.
 37. Dewey D, Roy, EA, Square-Storer PA, Hayden DC. Limb and oral praxic abilities of children with verbal sequencing deficits. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 743-51.
 38. Watkins KE, Vargha-Khadem F, Ashburner J, Passingham RE, Connelly A, Friston KJ, et al. MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain* 2002; 125: 465-78.
 39. Belton E, Salmund CH, Watkins KE, Vargha-Khadem F, Gadian DG. Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Hum Brain Mapp* 2003; 18: 194-200.
 40. Martin RC. Language processing: functional organization and neuroanatomical basis. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 55-89.
 41. 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.
 42. Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Motor reorganization in acquired hemidystonia. *Ann Neurol* 1995; 37: 746-57.
 43. Watkins KE, Gadian DG, Vargha-Khadem F. Functional and structural brain abnormalities associated with a genetic disorder of speech and language. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1215-21.
 44. 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.
 45. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.
 46. 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.
 47. Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 1996; 384: 159-61.
 48. Fisher SE, Vargha-Khadem F, Watkins KE, Monaco AP, Pembrey ME. Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nat Genet* 1998; 18: 168-70.
 49. 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.
 50. Bruce HA, Margolis RL. FOXP2: novel exons splice variants and CAG repeat length stability. *Hum Genet* 2002; 111: 136-44.
 51. Haesler S, Wada K, Nshdejan A, Morrisey EE, Lints T, Jarvis ED, et al. FoxP2 expression in avian vocal learners and non-learners. *J Neurosci* 2004; 24: 3164-75.
 52. 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.
 53. Takahashi K, Liu FC, Hirokawa K, Takahashi H. Expression of Foxp2, a gene involved in speech and language in the developing and adult striatum. *J Neurosci Res* 2003; 73: 61-72.
 54. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 15: 244-54.
 55. Teramitsu I, Kudo LC, London SE, Geschwind DH, White SA. Parallel FoxP1 and FoxP2 expression in songbird and human brain predicts functional interaction. *J Neurosci* 2004; 24: 3152-63.
 56. Reiner A, Medina L, Veenman CL. Structural and functional evolution of the basal ganglia in vertebrates. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28: 235-85.
 57. Graybiel AM, Penney JB. Chemical architecture of the basal ganglia. In Bloom FE, Björklund A, Hökfelt T, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy*. Vol. 15: The primate nervous system (part III). Amsterdam: Elsevier; 1999. p. 227-84.
 58. Canales JJ, Graybiel AM. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nat Neurosci* 2000; 3: 377-83.
 59. Olszewski J. The thalamus of the *Macaca mulatta*: an atlas for use with the stereotaxic instrument. New York: Karger; 1952.
 60. Sidibe M, Pare JF, Smith Y. Nigral and pallidal inputs to functionally segregated thalamostriatal neurons in the centromedian/parafascicular intralaminar nuclear complex in monkey. *J Comp Neurol* 2002; 447: 286-99.
 61. Shu W, Yang H, Zhang L, Lu MM, Morrisey EE. Characterization of a new subfamily of wingedhelix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. *J Biol Chem* 2001; 276: 27488-97.
 62. Nishimura DY, Searby CC, Alward WL, Walton D, Craig JE, Mackey DA, et al. A spectrum of FOXC1 mutations suggests gene dosage as a mechanism for developmental defects of the anterior chamber of the eye. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 364-72.
 63. Carlsson P, Mahlapuu M. Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. *Dev Biol* 2002; 250: 1-23.
 64. Xuan S, Baptista CA, Balas G, Tao W, Soares VC, Lai E. Winged helix transcription factor BF-1 is essential for the development of the cerebral hemispheres. *Neuron* 1995; 14: 1141-52.
 65. Sasaki H, Hogan BL. HNF-3 beta as a regulator of floor plate development. *Cell* 1994; 76: 103-15.
 66. Li S, Weidenfeld J, Morrisey EE. Transcriptional and DNA binding activity of the Foxp1/2/4 family is modulated by heterotypic and homotypic protein interactions. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 809-22.
 67. Clark KL, Halay ED, Lai E, Burley SK. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA recognition motif resembles histone H5. *Nature* 1993; 364: 412-20.
 68. Postigo AA, Dean DC. ZEB represses transcription through interaction with the corepressor CtBP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 6683-8.
 69. Zhang CL, McKinsey TA, Lu JR, Olson EN. Association of COOH-terminal-binding protein (CtBP) and MEF2-interacting transcription repressor (MITR) contributes to transcriptional repression of the MEF2 transcription factor. *J Biol Chem* 2001; 276: 35-9.
 70. Cummings CJ, Zoghbi HY. Fourteen and counting: unraveling trinucleotide repeat diseases. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 909-16.
 71. Zoghbi HY, Orr HT. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 217-47.
 72. Ichikawa Y, Goto J, Hattori M, Toyoda A, Ishii K, Jeong SY, et al. The genomic structure and expression of MJD, the Machado-Joseph disease gene. *J Hum Genet* 2001; 46: 413-22.
 73. Paulson HL, Das SS, Crino PB, Pérez MK, Patel SC, Gotsdiner D, et al. Machado-Joseph disease gene product is a cytoplasmic protein widely expressed in brain. *Ann Neurol* 1997; 41: 453-62.
 74. Newbury DF, Bonora E, Lamb JA, Fisher SE, Lai CSL, Baird G, et al. FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1318-27.
 75. Wehr R, Mansouri A, De Maeyer T, Gruss P. Fkh5-deficient mice show dysgenesis in the caudal midbrain and hypothalamic mammillary body. *Development* 1997; 124: 4447-56.
 76. Chatila TA, Blaaser F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C, et al. JM2, encoding a fork head-related protein is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J Clin Invest* 2000; 106: R75-81.
 77. Banerjee-Basu S, Baxevasis AD. Structural analysis of disease-causing mutations in the P-subfamily of forkhead transcription factors. *Proteins* 2004; 54: 639-47.

78. 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; [in press].
79. Van der Lely HKJ, Stollwerck L. A grammatical specific language impairment in children: an autosomal dominant inheritance. *Brain Lang* 1996; 52: 484-504.
80. Lewis BA, Cox NJ, Byard PJ. Segregation analysis of speech and language disorders. *Behav Genet* 1993; 23: 291-7.
81. Plomin R, Rutter M. Child development molecular genetics and what to do with genes once they are found. *Child Dev* 1998; 69: 1221-40.
82. SLI Consortium. A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 384-98.
83. Bartlett CW, Flax JF, Logue MW, Vieland VJ, Bassett AS, Tallal P, et al. A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 45-55.
84. O'Brien EK, Zhang X, Nishimura C, Tomblin JB, Murray JC. Association of specific language impairment (SLI) to the region of 7q31. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1536-43.
85. Winterer G, Goldman D. Genetics of human prefrontal function. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 43: 134-63.
86. Enard W, Przeworski M, Fisher SE, Lai CSL, Wiebe V, Kitano T, et al. Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature* 2002; 418: 869-72.

**FOXP2: DEL TRASTORNO ESPECÍFICO
A LA BIOLOGÍA MOLECULAR DEL LENGUAJE.
I. ASPECTOS ETIOLÓGICOS, NEUROANATÓMICOS,
NEUROFISIOLÓGICOS Y MOLECULARES**

Resumen. Introducción. La clonación de aquellos genes cuyos productos intervienen en la organización y el funcionamiento de los centros neuronales que permiten la resolución de tareas lingüísticas debe partir necesariamente de la identificación y el análisis (cognitivo, lingüístico, neuroanatómico y neurofisiológico) de individuos que presenten trastornos (específicos) del lenguaje (SLI) hereditarios. Desarrollo. El primero estos genes así caracterizados, denominado *FOXP2*, codifica un factor regulador que funciona como represor transcripcional en el sistema nervioso central, y se expresa en poblaciones neuronales localizadas fundamentalmente en los ganglios basales, pero también en el córtex, el cerebelo y el tálamo, y presumiblemente implicadas en el desarrollo y/o el funcionamiento de los circuitos corticotalamoestriales asociados a la planificación motora y el aprendizaje. La proteína *FOXP2* presenta diversos motivos estructurales que, cuando se ven alterados en otras proteínas, originan también distintos trastornos en el sistema nervioso central. El patrón de expresión del gen se halla conservado filogenéticamente, aunque no sucede lo mismo con el de maduración del ARNm. En los individuos que presentan una versión mutada de *FOXP2* se detectan anomalías morfológicas y funcionales en las áreas en las que se expresa el gen, que pueden correlacionarse satisfactoriamente con las características fenotípicas del trastorno, que son a la vez motoras y lingüísticas. Conclusiones. El hecho de que otras variantes del SLI no estén asociadas a la mutación del gen *FOXP2* plantea la necesidad de seguir indagando en las bases genéticas del trastorno, a la vez que sugiere la pertinencia de reevaluar el alcance fenotípico de la variante asociada a la mutación de este gen. [*REV NEUROL* 2005; 40: 671-82]

Palabras clave. Alteraciones morfológicas. Anomalías funcionales. Biología molecular. *FOXP2*. Lenguaje. SLI.

**FOXP2: DA PERTURBAÇÃO ESPECÍFICA
À BIOLOGIA MOLECULAR DA LINGUAGEM.
I. ASPECTOS ETIOLÓGICOS, NEUROANATÓMICOS,
NEUROFISIOLÓGICOS E MOLECULARES**

Resumo. Introdução. A clonagem daqueles genes cujos produtos intervêm na organização e o funcionamento dos centros neuronais que permitem a resolução de tarefas linguísticas deve partir necessariamente da identificação e da análise (cognitiva, linguística, neuroanatómica e neurofisiológica) de indivíduos que apresentem perturbações hereditárias (específicas) da linguagem (PEL). Desenvolvimento. O primeiro destes genes assim caracterizado, denominado *FOXP2*, codifica um factor regulador que funciona como represor transcripcional no sistema nervoso central, e expressa-se em populações neuronais localizadas fundamentalmente nos gânglios da base, mas também no córtex, no cerebelo e no tálamo, e presumivelmente envolvidas no desenvolvimento e/ou funcionamento dos circuitos córticotalâmicoestriais associados à planificação motora e à aprendizagem. A proteína *FOXP2* apresenta diversos motivos estruturais que, quando se vêem alterados noutras proteínas, originam também distintas perturbações do sistema nervoso central. O padrão de expressão do gene encontra-se conservado filogeneticamente, embora não aconteça o mesmo com a maturação do ARNm. Nos indivíduos que apresentam uma versão mutada de *FOXP2* detectam-se anomalias morfológicas e funcionais nas áreas em que se expressa o gene, que podem correlacionar-se satisfactoriamente com as características fenotípicas da perturbação, que por sua vez são motoras e linguísticas. Conclusões. O facto de que outras variantes de PEL não estejam associadas à mutação do gene *FOXP2* justifica a necessidade de continuar a investigar as bases genéticas da perturbação, ao mesmo tempo que sugere a pertinência de reavaliar o alcance fenotípico da variante associada à mutação deste gene. [*REV NEUROL* 2005; 40: 671-82]

Palavras chave. Alterações morfológicas. Anomalias funcionais. Biologia molecular. *FOXP2*. Linguagem. PEL.