

# FOXP2: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. II. Implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje

A. Benítez-Burraco

FOXP2: FROM THE SPECIFIC DISORDER TO THE MOLECULAR BIOLOGY OF LANGUAGE.  
II. IMPLICATIONS FOR THE ONTOGENESIS AND PHYLOGENESIS OF LANGUAGE

**Summary.** Introduction. Cloning FOXP2, the first gene linked to a hereditary variant of specific language impairment (SLI), has allowed researchers to conduct more precise studies into the nature and developmental path of the molecular bases governing the organisation and functioning of the neuron centres responsible for language processing. Development. The FOXP2 gene codes for a transcriptional repressor that regulates the proliferation and/or migration of certain neuronal populations in the basal ganglia, cortex, cerebellum and thalamus, and presumably plays a part in the organisation and/or functioning of the fronto-thalamic-striatal system. Moreover, the analysis of the developmental history of the gene suggests that the transcriptional factor FOXP2, although it is quite old, has undergone certain modifications in its secondary structure and has acquired a potential site for phosphorylation for protein kinase C during the recent developmental history of the human species. Conclusions. The evidence discussed in this article allows us to suggest FOXP2 plays a significant role in the ontogenetic and phylogenetic development of language. On the one hand, it seems to validate certain general models of linguistic processing that call for a more important role of the subcortical structures (above all for the basal ganglia) in that processing. On the other hand, it seems to suggest that the modifications undergone by FOXP2 would have also allowed certain regions (such as Broca's area) to be recruited for language, either by facilitating the appearance of syntax and/or verbal working memory or by transferring control of articulation to those regions, thereby laying down the foundations for the appearance of spoken language. [REV NEUROL 2005; 41: 37-44]

**Key words.** FOXP2. Language. Molecular biology. Ontogenesis. Phylogenesis. SLI.

## INTRODUCCIÓN

El análisis molecular de una variante hereditaria del trastorno específico del lenguaje (SLI, del inglés *specific language impairment*) ha permitido la clonación del primer gen supuestamente ligado a la organización y el funcionamiento de los circuitos neuronales involucrados en el procesamiento lingüístico [1]. Como se ha descrito en un artículo anterior [2], este gen, denominado FOXP2, codifica una proteína que presenta diferentes motivos estructurales, entre los que pueden destacarse dos secuencias de poliglutaminas, un motivo de unión a ADN de tipo FOX y un dominio aminoterminal que funciona como un represor transcripcional dependiente de ADN homólogo y que contiene, a su vez, tres subdominios distintos: un motivo de interacción con la proteína CtBP-1, un motivo 'en dedo de zinc' y una 'cremallera de leucinas', responsable de las interacciones homotípicas y heterotípicas de la proteína con otros factores transcripcionales, las cuales permiten, en particular, su homodimerización y su heterodimerización con las proteínas FOXP1 y FOXP4 y resultan, además, imprescindibles para su unión al ADN (el factor FOXP2 parece interactuar obligatoriamente con el ADN en forma de dímero o multímero). Consecuentemente, la actividad reguladora de la expresión génica por parte de la proteína FOXP2 parece llevarse a cabo mediante su integración en un complejo multipro-

teínico en el que intervendrían FOXP1, FOXP4 y la proteína CtBP-1 (un correpresor de diversos factores transcripcionales) y cuya flexibilidad funcional se debería a la existencia *in vivo* de diversas combinaciones de homo y heterodímeros, pero también a la posibilidad de integración en los mismos de diferentes elementos correpresores y coactivadores adicionales. No parece ser casual, por otra parte, que diversas afecciones genéticas neurodegenerativas se deban a una alteración de alguno de los motivos estructurales presentes en el gen FOXP2; en el caso concreto de los individuos que manifiestan esta variante hereditaria del SLI existe una mutación puntual en el dominio FOX que ha dado lugar a una alteración de los determinantes necesarios para la interacción de la proteína con el ADN.

Como también se describió en la primera parte de esta revisión [2], el ARNm del gen FOXP2 presenta diferentes patrones de maduración, por lo que deben existir *in vivo* distintas isoformas de la proteína, si bien, a diferencia de lo que sucede con el patrón espaciotemporal de expresión del gen, el de maduración no parece estar conservado filogenéticamente. En todas las especies el gen se expresa con mayor intensidad durante el desarrollo embrionario (aunque también lo hace en el individuo adulto), sobre todo en los ganglios basales, la capa VI del córtex cerebral (o la región homóloga correspondiente), el cerebelo, y el tálamo. En general, la expresión del gen en estas zonas se circunscribe a determinadas poblaciones neuronales, de manera que, en el caso de los ganglios basales (la región donde parece localizarse la patología primaria en los individuos que presentan una mutación del gen), parece tener lugar únicamente en las neuronas en migración o posmigratorias, fundamentalmente en interneuronas que reciben aferencias del córtex límbico y de neuronas glutamatérgicas corticales y dopaminérgicas de la sustancia negra. Si bien es cierto que la dispraxia orofacial que

Aceptado: 19.04.05.

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. Palos de la Frontera, s/n. E-41004 Sevilla. E-mail: abenitez@us.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

manifiestan estos pacientes podría correlacionarse satisfactoriamente con una menor actividad estriosomal, también merece la pena tener en cuenta, si se desea lograr una adecuada interpretación de los síntomas del trastorno, que son a la vez motores y lingüísticos, que la expresión del gen se produce igualmente en las regiones perisilvianas de ambos hemisferios, así como en los lóbulos frontal y occipital, pero también en las neuronas de Purkinje cerebelosas y en ciertas zonas del tálamo. Significativamente, el gen *FOXP2* se expresa también fuera del sistema nervioso central durante el desarrollo embrionario (en el pulmón, el intestino y el corazón), pero, asimismo, en diferentes tejidos del individuo adulto.

La localización mediante técnicas de neuroimagen no invasivas de las regiones que manifiestan algún tipo de anomalía morfológica y/o funcional en los individuos que presentan una versión defectuosa del gen *FOXP2* sugiere que existiría un acusado solapamiento entre dichas regiones y aquellas en las que se ha detectado la expresión del gen, lo cual es especialmente conspicuo en el caso de los ganglios basales. En particular, se cree que la menor densidad de materia gris que parece existir en determinadas áreas corticales y subcorticales motoras del lóbulo frontal (y, especialmente, en el núcleo caudado), y que parece implicar una sobreactivación de estas regiones durante el procesamiento de ciertas tareas lingüísticas, podría explicar la existencia de la dispraxia orofacial, uno de los síntomas característicos del síndrome o, para algunos investigadores, la disfunción nuclear del mismo. No obstante, y como quiera que existe igualmente una menor activación del giro frontal inferior del hemisferio izquierdo, así como de la zona posterior del área de Broca y del giro supramarginal izquierdo, parece que en estos individuos también tendría lugar una reducción de la velocidad de selección de elementos en el lexicón y del procesamiento fonológico, lo que explicaría sus problemas de tipo lingüístico. En todo caso, no cabe duda de que la región más interesante en este contexto es la de los ganglios basales, que parecen encargarse del procesamiento de acciones secuenciales para permitir tareas rutinarias (motoras y cognitivas), pero también de su modificación en respuesta a cambios ambientales. Consecuentemente, una menor expresión del gen *FOXP2* en estas zonas y una disfunción concomitante de las mismas modificaría el procesamiento de las tareas secuenciales necesarias tanto para el lenguaje (fonación o sintaxis), como para la motricidad (articulación), al verse afectados en mayor o menor medida la arquitectura y/o el funcionamiento de los circuitos corticoestriato-corticales. Las implicaciones que todos estos resultados tienen para la descripción neuroanatómica y neurofisiológica del lenguaje serán objeto de análisis en esta revisión.

Como también se ha discutido anteriormente [2], este tipo de estudios moleculares ha permitido reevaluar la caracterización fenotípica inicial del trastorno asociado a la mutación del gen *FOXP2*. Dicha caracterización no era en modo alguno estable, sino que se había ido modificando con el tiempo, como consecuencia seguramente de la dispar procedencia de los datos utilizados históricamente para la misma (psicolingüísticos, neuroanatómicos, neurofisiológicos, conductuales, cognitivos). Esta circunstancia explicaría que esta variante hereditaria del SLI se considerase inicialmente como un déficit exclusivamente lingüístico, pero que posteriormente se caracterizase como un déficit motor que daba lugar a una dispraxia orofacial que dificultaba la articulación o, incluso, como un déficit cognitivo general. Esta inestabilidad etiológica ha conllevado incluso que, cuando

se ha propuesto la conveniencia de una aplicación rigurosa y estricta de los criterios etiológicos definitorios del SLI para la diagnosis (existencia de un desarrollo ontogenético lingüístico anormal, sin que exista para ello una causa aparente de orden no lingüístico, como retraso mental o cognitivo general, disfunciones neurológicas, problemas auditivos o una exposición inadecuada o insuficiente a los estímulos lingüísticos durante la ontogenia), determinados investigadores hayan sugerido la conveniencia de no considerar la variante asociada a la mutación del gen *FOXP2* como una forma convencional del SLI. Pero, de forma paralela, el análisis molecular de la disfunción podría tener importantes implicaciones terapéuticas, desde el momento en que la reevaluación del fenotipo de partida en función de los nuevos datos revelados progresivamente por dicho análisis y, consecuentemente, la nueva descripción fenotípica del trastorno, podría conllevar una modificación de la metodología seguida para su tratamiento. Por otro lado, parece necesario que, tanto para el análisis de las bases moleculares del lenguaje, en general, como para el análisis molecular del SLI, en particular, se tomen en consideración los QTL presumiblemente implicados en las variantes clásicas (esto es, que no se manifiestan como una dispraxia orofacial) de esta patología, incluyendo, por tanto, los *loci* identificados hasta el momento en los cromosomas 7, 13, 16 y 19. La consideración de estos *loci* alternativos plantea además dos cuestiones muy interesantes. En primer lugar, que probablemente, mientras algunas variantes del SLI puedan deberse al efecto de un pequeño número de genes principales (el caso paradigmático sería el de la variante asociada a la mutación del gen *FOXP2*), otras deberían considerarse, en cambio, como el resultado del efecto acumulativo de un mayor número de genes de menor importancia (este sería el caso de las variantes 'convencionales' del SLI). Una segunda cuestión de gran relevancia concierne al hecho de que algunos de los *loci* asociados hasta la fecha al SLI se han asociado igualmente con otros trastornos cognitivos, lo que indicaría que la comorbilidad que manifiestan algunos de estos trastornos (como sucede con la dislexia y el SLI) podría deberse a la existencia de una causa genética (parcialmente) común para ambos.

Finalmente, también se ha apuntado [2] que el análisis molecular de la variante del SLI asociada a la mutación del gen *FOXP2* ha puesto de manifiesto que, al igual que sucede en el caso de otros síndromes neurodegenerativos, una compleja manifestación fenotípica, que implica a menudo alteraciones funcionales, cognitivas, conductuales y lingüísticas, puede ser debida a la mutación de un único gen. Como se discute a continuación en esta revisión, la razón parece deberse al hecho de que el gen *FOXP2* 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 conforman. En todo caso, parece evidente que el lenguaje humano es un carácter fenotípicamente elusivo, lo que dificulta el análisis de sus fundamentos genéticos. Dicha elusividad se debe, por un lado, a una falta de consenso acerca de su naturaleza biológica (y aun lingüística), pero también acerca de la identidad y de las propiedades exactas de sus componentes, de cuáles tienen realmente una base innata (según la terminología chomskyana) y, sobre todo, de cuáles son con exactitud sus fundamentos anatómicos y fisiológicos, puesto que un problema en absoluto menor en este tipo de análisis lo constituye la posibilidad de lograr una separación real del fenotipo lingüístico de otras manifestaciones fenotípicas cognitivas.

A continuación se discute de forma pormenorizada la arquitectura del sistema de regulación génica en que se integra *FOXP2*, prestando una especial atención a las inferencias más significativas que el análisis de dicho sistema permite llevar a cabo acerca de la ontogenia lingüística y de la organización y el funcionamiento de los circuitos neuronales involucrados en el procesamiento del lenguaje. Asimismo, se describe la trayectoria evolutiva de este gen, discutiéndose la significación que las mutaciones del mismo que se han seleccionado durante la reciente historia del linaje evolutivo humano han podido tener para la emergencia filogenética del lenguaje.

## EL PAPEL DE *FOXP2* EN EL DESARROLLO ONTOGENÉTICO DEL LENGUAJE

### *El sistema de regulación de FOXP2*

Se dispone aún de poca información concerniente a la identidad de los genes cuya expresión reprime presumiblemente la proteína *FOXP2* en el sistema nervioso central, así como a la arquitectura de la hipotética cascada reguladora en la que intervendría dicha proteína, aunque pueden aventurarse, no obstante, algunas hipótesis atractivas. Así, por ejemplo, los genes *Dlx1*, *Dlx2*, *Nkx2.1*, *Mash*, *Gsh2* o *Isl-1*, cuyos productos intervienen en el desarrollo de los ganglios basales [3-6], deberían formar parte, a un nivel jerárquicamente inferior o superior, de dicha cascada. Conviene reseñar, sin embargo, que el patrón de expresión del gen *Foxp2* (al menos, el que puede inferirse a partir de los experimentos realizados en roedores) se diferencia ligeramente del que caracteriza a dichos genes, desde el momento en que se expresa también en el estadio adulto (en el compartimento estriosomal) y en que durante el desarrollo embrionario dicha expresión no tiene lugar en la eminencia gangliónica medial (que constituye el lugar preferente de proliferación de las interneuronas), sino en la eminencia gangliónica lateral (de donde surgen las neuronas eferentes del cuerpo estriado).

Algo semejante debería ocurrir con la cascada de regulación génica encargada del desarrollo, la diferenciación y el funcionamiento de las células de Purkinje cerebelosas, así como de las neuronas de la capa VI cortical, que son neuronas piramidales que proyectan sus axones hacia el tálamo. En el circuito de regulación génica de esta proyección axonal intervendría *FOXP2*, pero, asimismo, otros genes, como *Tbr1* [7], cuya mutación previene la correcta conexión axonal de dicha capa cortical y el tálamo [8]. Ferland et al [9] sugieren que un circuito de esta naturaleza podría mantenerse si, por ejemplo, se produjera la expresión simultánea de un mismo producto génico (por ejemplo, del propio *FOXP2*, aunque su papel en la axonogénesis no se ha determinado todavía) en las zonas aferentes y eferentes. En un circuito de este tipo el producto del gen *Tbr1* podría funcionar como regulador transcripcional del propio *FOXP2* (dado que se expresa antes que éste último), siempre y cuando los patrones espaciales de expresión fuesen solapantes, esto es, ambos genes se expresasen en las mismas subpoblaciones neuronales.

### *Una hipótesis sobre el papel biológico de FOXP2*

En conjunto, la información concerniente a la estructura de la proteína *FOXP2* y al patrón de expresión en el sistema nervioso central del gen que la codifica sugeriría que dicha proteína podría desempeñar algún papel significativo relacionado con la regulación del desarrollo de la arquitectura cerebral, seguramente desde fases tempranas de la embriogénesis, como suele

ser común a muchos otros factores transcripcionales con dominios de tipo FOX [10]. Dicho papel regulador podría consistir en una inhibición diferencial de la proliferación de determinados linajes neuronales, como sucede en el caso de *Foxg1* [11] y/o en el control de la diferenciación neuronal que se produce al término de la migración de las neuronas desde las zonas de proliferación, quizás regulando la identidad o el funcionamiento de determinadas poblaciones, aunque seguramente no su posición [9,12]. En todo caso, estas poblaciones neuronales serían fundamentalmente las que integrarían las estructuras responsables del control motor [9,13] y de su planificación, gracias a sus conexiones con los circuitos del córtex prefrontal [12], de manera que la proteína *FOXP2* regularía directamente la organización y el funcionamiento de los circuitos sensorimotores que se establecen entre el córtex y estructuras subcorticales como los ganglios basales y el tálamo [14]. El hecho de que la mutación del gen *FOXP2* origine diversas anomalías funcionales en determinadas áreas motoras, causadas por un desarrollo anormal de las mismas, fundamentalmente de las localizadas en el cuerpo estriado, parece indicar que, de forma más específica, la proteína codificada por este gen estaría implicada en la organización y/o el funcionamiento del sistema frontoestriado [15], modulando los circuitos que conectan el sistema límbico y el córtex, como sugieren las evidencias sobre la expresión del gen homólogo *Foxp2* en roedores en el córtex insular [16], un área que constituye un punto de modulación de los circuitos que conectan ambas regiones [17]. No resulta sorprendente, por tanto, que los individuos que presentan una mutación del gen *FOXP2* manifiesten una mayor actividad en el córtex insular (v. tabla III en [2]), un área involucrada en la regulación de la articulación [18], probablemente para compensar su disfunción y/o la de los circuitos límbicos asociados al compartimento estriosomal de las estructuras del cuerpo estriado. Por otro lado, a nivel molecular se ha propuesto que, en consonancia con el hecho de que en numerosas especies de aves canoras que son capaces de aprender las llamadas parece existir una correlación entre la estabilización del canto durante el aprendizaje vocal y la expresión del gen *FoxP2* en el área X (la zona homóloga de los ganglios basales relacionada con el aprendizaje vocal y que es responsable de la estabilidad del canto [19], el represor transcripcional *FoxP2* podría funcionar en el cerebro inhibiendo la expresión de los genes responsables de la estabilidad neuronal durante el aprendizaje (del canto), favoreciendo así una mayor plasticidad [14]. Este patrón inhibitorio también podría haberse conservado en la especie humana.

### **FOXP2 y lenguaje**

La gran cuestión concerniente al papel que desempeña *FOXP2* en el desarrollo del sistema nervioso central es la de su relación con la emergencia ontogenética del lenguaje y su funcionamiento durante el estado adulto. En este sentido resulta especialmente significativo el hecho de que todas las zonas donde se ha constatado la transcripción y la traducción del gen sean regiones cerebrales que estén involucradas en el procesamiento lingüístico [20,21].

Por otra parte, durante al menos quince años se ha venido discutiendo si el déficit nuclear de la variante del SLI que presentaban los miembros de la familia KE descrita por Hurst et al [22] consistía en un trastorno motor o en uno de tipo lingüístico. El análisis molecular preliminar realizado hasta el momento permite conciliar la dicotomía aparentemente contradictoria en-

tre trastorno motor y lingüístico, al haberse demostrado que el gen afectado se expresa fundamentalmente en los ganglios basales. Esta estructura subcortical, encargada del procesamiento de acciones secuenciales y de su modificación en respuesta a cambios ambientales que demandan una alteración de dichos procesos [23], podría regular a la vez tareas motoras y cognitivas [24]. Se sabe que los ganglios basales están involucrados en el aprendizaje asociativo mediante recompensa, de manera que la respuesta que elaboran se construye sobre la memoria y el aprendizaje [25]. El modelo de procesamiento lingüístico desarrollado por Lieberman [20] constituye una extensión de este postulado, puesto que en él los ganglios basales (junto con el cerebelo) se encargarían del procesamiento de las tareas secuenciales necesarias para la fonación o la sintaxis. Distintas evidencias, además de las proporcionadas por los individuos que presentan la mutación del gen *FOXP2*, parecen sostener esta hipótesis. Así, por ejemplo, los pacientes que sufren afasia de Broca (que, en general, se venía caracterizando tradicionalmente como un déficit en el procesamiento sintáctico) manifiestan también trastornos fonéticos (y motores) [26], así como una capacidad disminuida de aprehender las diferencias semánticas basadas en la sintaxis [27], que se explican porque este tipo de afasia nunca ocurre sin daño subcortical [28]. Asimismo, esta correlación entre deficiencias motoras y lingüísticas se encuentra en otros casos en los que existe una disfunción patológica de los ganglios basales, como sucede en el Parkinson [29].

## EL PAPEL DE *FOXP2* EN EL DESARROLLO FILOGENÉTICO DEL LENGUAJE

### *Historia evolutiva del gen FOXP2*

La proteína *FOXP2* se encuentra entre las más conservadas evolutivamente. Aunque hay que tener presente que la existencia de isoformas alternativas de la misma puede condicionar el cálculo del grado de similitud de las secuencias, resulta significativo que, por ejemplo, la identidad de las secuencias correspondientes a los dos dominios funcionales más característicos de la proteína entre especies filogenéticamente tan alejadas entre sí como la humana y *Taeniopygia guttata* oscila entre el 97% (motivo en dedo de zinc) y el 100% (dominio FOX). Por otro lado, sólo existen cuatro sustituciones en el resto de la secuencia de la proteína del ave, en comparación con la que presentan los mamíferos [12]. Asimismo, cuando se compara la secuencia aminoacídica presente en todos los primates superiores con la del ratón, sólo es posible encontrar un aminoácido de diferencia (o dos, en el caso del orangután) [30]. Sin embargo, resulta sorprendente constatar que la secuencia humana presenta dos sustituciones adicionales, que son además exclusivas de nuestra especie, localizadas en el exón 7 (v. figura 3 en [2]), las cuales han podido afectar presumiblemente a la estructura y a la función de la proteína [30], aunque no directamente a su capacidad de represión o de dimerización [31], puesto que se localizan fuera de los principales dominios funcionales de la misma. La primera de estas sustituciones ha tenido lugar en la posición 303 y ha provocado el reemplazamiento de una treonina por una asparagina, dando lugar a una cierta alteración de la estructura secundaria de la proteína, mientras que la segunda, correspondiente a la posición 325, ha supuesto el reemplazamiento de una asparagina por una serina, creando un sitio potencial de fosforilación para la proteincinasa C [30]. Existen evidencias de que la fosforilación de los factores transcripcionales de tipo FOX constituye un mecanismo importante

de modulación de su función como reguladores transcripcionales [32,33]. Por otro lado, el análisis de los polimorfismos encontrados en la secuencia no codificadora del gen indica que ha sido objeto de una selección positiva durante la evolución humana reciente [30,34], de manera que la secuencia actual quedó fijada hace alrededor de 200.000 años, lo que coincide, precisamente, con la aparición del hombre moderno [35]. Enard et al [30] proponen que la mutación del gen *FOXP2* fue seleccionada porque permitió lograr un control más preciso de los movimientos orofaciales y, en último término, facilitó la aparición de la articulación de la que hace uso el lenguaje humano. De todas maneras, hay que tener en cuenta que, dada la extensión del gen (superior a 600 kb), es poco lo que se conoce realmente sobre la naturaleza y la posible historia evolutiva de las zonas reguladoras de su expresión. No puede descartarse, en consecuencia, que a lo largo de la evolución de la especie humana se hayan producido igualmente otras mutaciones significativas en dichas regiones, cuyo efecto en la actividad biológica de *FOXP2* y, presumiblemente, en la aparición del lenguaje, podría ser tan significativo como el de las mutaciones acumuladas en la secuencia codificadora del gen, cuya importancia se ha discutido anteriormente.

### *FOXP2 y la evolución del lenguaje*

Hasta la fecha la única hipótesis relevante acerca de la evolución de las estructuras neuroanatómicas que en el ser humano permiten el lenguaje concierne al área de Broca, cuya participación en tareas lingüísticas, ha sufrido, por otro lado, una importante reevaluación en los últimos años, en el sentido de que ha pasado de ser considerada la zona cortical responsable del procesamiento sintáctico, a caracterizarse como uno de los componentes de la memoria de trabajo verbal (encargada, quizás, de tareas fonológicas) [36-38]. Los primates presentan un área cerebral homóloga al área de Broca humana, si bien contiene neuronas especulares implicadas en el control motor manual [39], que se descargan no sólo durante la manipulación, como sería esperable, sino también durante la observación de dicha manipulación [40]. En consonancia con estas evidencias, para diversos investigadores el área de Broca humana podría haber evolucionado a partir de una región encargada inicialmente de generar y reconocer secuencias motoras implicadas en la manipulación [41]. Las implicaciones (proto)lingüísticas de este sistema son evidentes, desde el momento en que permitiría la existencia de una paridad entre actor y espectador, al tener cualquier secuencia de hechos el mismo 'significado' para ambos [41]. Por otro lado, la asimetría existente en la organización del área de Broca, que se ha correlacionado en la especie humana con la dominancia funcional del hemisferio izquierdo en el desarrollo del lenguaje y en el procesamiento lingüístico, aparece igualmente en las tres especies de primates superiores más cercanas filogenéticamente al ser humano (chimpancé, bonobo y gorila), de manera que se ha estimado que la antigüedad del sustrato neuroanatómico para aquella dominancia ya existía hace al menos 5 millones de años [42]. Como quiera que una de las conclusiones del estudio realizado por Liégeois et al [43] fue que la mutación del gen *FOXP2* llevaba aparejada un descenso de actividad en el área de Broca del hemisferio izquierdo (y de su estructura homóloga en el hemisferio derecho), una forma de explicar la trayectoria evolutiva del gen en el linaje humano podría ser la de postular que las mutaciones acumuladas a lo largo de la misma habrían permitido a la nueva proteína modificar su patrón de represión del desarrollo de determinados lina-

jes neuronales, en particular, de los que dan lugar al área de Broca, y amplificar así las funciones asociadas inicialmente a esta región, facilitando de esta forma la emergencia de la sintaxis u optimizando, al menos, el procesamiento fonológico y/o la memoria de trabajo verbal. Una explicación alternativa podría ser que la mutación del gen *FOXP2* permitió reclutar al área de Broca para el lenguaje hablado, refinando consecuentemente la capacidad articulatoria del individuo [44], lo que estaría en consonancia, además, con la dispraxia orofacial observada en los individuos que presentan una mutación de este gen. Finalmente, una hipótesis adicional acerca de la significación que la evolución del factor *FOXP2* ha podido tener en la aparición filogenética del lenguaje concierne a la evidencia de que a lo largo de la historia evolutiva de la especie humana se ha producido un cambio muy significativo en el control de la actividad motora responsable de la articulación de los sonidos, que ha conllevado una remodelación de la innervación motora del tracto supralaríngeo, con objeto de transferir casi por completo dicho control desde el sistema nervioso autónomo al encéfalo [20]. Este proceso se ha traducido, en la práctica, en una separación de las emisiones vocales de carácter lingüístico de aquellas otras involuntarias, asociadas a las emociones despertadas ante determinadas situaciones, que siguen dependiendo del sistema nervioso autónomo, como aún sucede en los primates superiores [45]. La reciente mutación del gen *FOXP2* podría relacionarse precisamente con aquella transferencia del control de la articulación desde el sistema límbico a determinadas regiones corticales y una de estas regiones sería el área de Broca. Esta trayectoria evolutiva y, en particular, las implicaciones de las dos últimas hipótesis expuestas, parecería confirmar la tesis de que el lenguaje humano provendría filogenéticamente de un sistema de comunicación animal de tipo vocal. Esta idea ha sido rebatida de forma recurrente desde el campo de la Lingüística, que prefiere considerar que el lenguaje deriva de la cognición animal, en el sentido de que su aparición ha implicado el desarrollo de un sistema de representación secundaria, que sólo posteriormente ha hecho uso de un canal acústico como medio de transmisión de información [46]. Además, la existencia en especies próximas al hombre de neuronas especulares integradas únicamente en circuitos de control motor manual apuntaría a que en aquella transición habría existido una etapa intermedia en la que la transmisión de información se habría producido mediante gestos [47]. De hecho, las sugerencias de que también podría existir en los primates un sistema especular de carácter auditivo (paralelo al gestual) [48] no han podido ser confirmadas hasta la fecha [49].

No obstante, conviene no olvidar que el gen *FOXP2* se expresa fundamentalmente en los ganglios basales y que su patrón de expresión espaciotemporal, así como la secuencia de la proteína que codifica, se hallan muy conservados desde el punto de vista evolutivo. No cabe duda de que *FOXP2* debe ser un antiguo factor transcripcional, responsable de la regulación del desarrollo de la arquitectura cerebral desde las fases iniciales del desarrollo embrionario. Dado que sus efectos no están en modo alguno reducidos a áreas corticales como el área de Broca, en la discusión acerca del papel de este gen en la emergencia del lenguaje deben tener legítima cabida todos aquellos modelos de procesamiento lingüístico que reclaman un papel relevante durante el mismo para las estructuras subcorticales (el más significativo de estos modelos sería el propuesto por Lieberman [20], cuyos rasgos más importantes se han discutido anteriormente), en el sentido de considerar que, cualesquiera que hayan sido las

implicaciones evolutivas que para el lenguaje ha podido tener la mutación del gen *FOXP2*, dicha mutación ha debido repercutir necesariamente en 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. Seguramente, la circunstancia de que *FOXP2* sea un factor transcripcional ha facilitado una remodelación de este tipo, desde el momento en que cualquier cambio en la actividad de la proteína ha podido alterar drásticamente la expresión de los genes sometidos a su control transcripcional a través de la cascada (desconocida) de regulación en la que se halla presumiblemente integrado.

Como ya se ha apuntado, Teramitsu et al [12], en consonancia con la caracterización molecular de los circuitos responsables del aprendizaje y la ejecución de las llamadas en ciertas aves [50], así como con la descripción conservadora que se ha hecho de la variante del SLI asociada a la mutación del gen *FOXP2*, que ha llevado a considerarla fundamentalmente un trastorno motor que afecta al región orofacial, han interpretado las evidencias moleculares concernientes al patrón de expresión del gen en los ganglios basales como indicativas de la participación del mismo en el desarrollo del sustrato neuronal responsable del aprendizaje de las tareas motoras involucradas en la vocalización. En la práctica, la tesis de Teramitsu et al [12] supone postular nuevamente que el lenguaje humano ha evolucionado a partir de los sistemas de vocalización animales. Como se ha indicado anteriormente, la caracterización formal que la Lingüística hace del lenguaje parece oponerse a este hecho [46]. Pero además, los datos obtenidos en la misma especie (*T. guttata*) por Haesler et al [14] parecen cuestionar (al menos parcialmente) aquella conclusión. En primer lugar, el gen *FoxP2* se expresa, asimismo, más allá de las regiones subcorticales asociadas con el aprendizaje del canto. En segundo lugar, su patrón de expresión espaciotemporal es semejante en todas las especies de aves, con independencia de que sean capaces o no de aprender sus llamadas. En tercer lugar, dicho patrón de expresión se ha conservado en mamíferos en los que, como sucede con el ratón, la rata o los primates no humanos, el patrón de llamadas vocales es innato y no modulable por la experiencia. En cuarto lugar, la expresión de *FoxP2* en todas las especies de aves no está limitada a las regiones encargadas del control motor de la articulación, sino que en todas ellas tiene lugar también en los circuitos que reciben aferencias sensoriales y en las neuronas de proyección de los ganglios basales y, en general, en el sustrato neuronal responsable de los procesos de plasticidad relacionada con el aprendizaje [51]. Por último, en ninguna especie de ave se encuentran las sustituciones en la secuencia de aminoácidos que presenta la proteína humana [14] y que presumiblemente se habrían seleccionado a lo largo de la reciente historia evolutiva del hombre para permitir la emergencia del lenguaje. Todas estas evidencias sugieren que la ecuación '*FOXP2* → vocalización → lenguaje' debe evaluarse con gran cautela y reexaminarse a la luz de los nuevos datos moleculares que, sobre la función de este factor transcripcional, seguramente irán apareciendo en los próximos años.

## CONCLUSIONES

La aproximación molecular a la caracterización de la variante del SLI vinculada a la mutación del gen *FOXP2* no sólo ha contribuido a aclarar sustancialmente los problemas metodológicos, clínicos y terapéuticos derivados de las contradicciones in-

herentes al análisis fenotípico de la misma llevado a cabo en los últimos años, sino que ha permitido además reevaluar la etiología y la interpretación de la sintomatología de dicho trastorno, y seguramente llevará en un futuro a una reevaluación concomitante de las herramientas terapéuticas aplicadas para su tratamiento [2].

Pero, asimismo, y lo que es aún más significativo, el análisis molecular del gen *FOXP2* ha contribuido, en gran medida, a entender mejor el papel que desempeñan los factores genéticos en la organización, el funcionamiento y la evolución de una estructura biológica compleja y plástica como es el cerebro humano y, en concreto, de los centros neuronales involucrados en el procesamiento del lenguaje.

En primer lugar, este tipo de análisis constituye un ejemplo paradigmático de la relación no lineal que existe (casi siempre) entre genes y funciones cognitivas. Superficialmente puede resultar sorprendente que la mutación de un gen como *FOXP2* dé lugar a alteraciones que son a la vez funcionales, cognitivas, conductuales y lingüísticas. Sin embargo, podría parecer igualmente paradójico el fenómeno contrario, es decir, que, a pesar de la aparición de todos esos efectos variados, adversos, y, a menudo, insospechados, en el programa de desarrollo del organismo, que afectan a diferentes áreas cerebrales (y aun a tejidos ajenos al sistema nervioso central), la mutación del gen *FOXP2*, cuyo producto se ha caracterizado desde un punto de vista funcional como fundamental para la emergencia del lenguaje, no elimina por completo la capacidad lingüística del individuo. La razón parece encontrarse en la naturaleza de las rutas de regulación de la expresión génica y, en particular, en el hecho de que aquellas que intervienen en la modulación del desarrollo y el funcionamiento de los centros neuronales responsables del lenguaje (y, en general, de cualquier proceso cognitivo), se organizarían constituyendo complejas redes de interacción que se describen mejor en términos de redes no escalares que de redes lineales, las cuales presentan una mayor robustez fenotípica frente a las interferencias que tienen lugar en alguno de los nodos, debido a la existencia de redundancia y al hecho de que se trata de redes con una dinámica más ordenada que las lineales [52]. Pero, a la vez, este tipo de redes presenta una gran susceptibilidad a la alteración de un gen que ocupe un nodo superior de la red, como sería al parecer el caso de *FOXP2*, ya que el efecto adverso se extiende a un mayor número de elementos subordinados, como así ocurre realmente, originando las diversas alteraciones, motoras y lingüísticas, que manifiestan los individuos en los que el gen está mutado.

En segundo lugar, y aunque desconozcamos todavía aspectos fundamentales sobre su mecanismo de regulación y sobre la función precisa de la proteína que codifica, los análisis realizados hasta la fecha acerca del patrón de expresión tisular del gen *FOXP2* durante el desarrollo ontogenético, de las características estructurales y funcionales de la proteína que codifica, de las consecuencias neuroanatómicas y neurofuncionales de su alteración, y de su trayectoria evolutiva en el linaje humano aportan nuevos elementos para la discusión acerca de la naturaleza y del origen evolutivo del lenguaje. Por un lado, parecen validar algunos modelos de procesamiento lingüístico que, como el de Lieberman [20], no sólo permiten superar la dicotomía tradicional en lo concerniente a la organización de los centros lingüísticos cerebrales (en el sentido de distinguir únicamente una región anterior, implicada en el procesamiento sintáctico y la ejecución motora del habla, y otra posterior, responsable del procesamien-

to semántico [53,54]), sino que otorgan un papel especialmente relevante a la interrelación que tiene lugar durante dicho procesamiento lingüístico entre las estructuras subcorticales y las corticales; Lieberman [20] considera, asimismo, que las diferentes estructuras neuroanatómicas que son relevantes para el lenguaje estarían constituidas por grupos diferenciados de neuronas encargadas de determinados procesos, las cuales se interconectarían con otras poblaciones neuronales, sin que la adscripción entre una región anatómica y una tarea cognitiva tenga que ser unívoca; sería más relevante, en cambio, la forma en que un amplio conjunto de circuitos se agrupan para formar complejas redes neuronales que van variando en función de las demandas del procesamiento. Por otro lado, aquellos datos resultantes del análisis de *FOXP2* parecen sugerir que, en términos evolutivos, la maquinaria celular que sostiene el lenguaje sería el resultado a nivel molecular (como también parece serlo a nivel anatómico y funcional) de una mezcla de innovación y reciclado de elementos reguladores de la expresión génica. Así, la regulación del desarrollo (y acaso del funcionamiento) de los circuitos neuronales que permiten el lenguaje se habría conseguido mediante la reutilización (parcial) de las cascadas reguladoras implicadas en el desarrollo (y el funcionamiento) de los circuitos que intervienen en el control de la cognición social, la representación espacio-temporal y la actividad motora, de manera que uno de los elementos reciclados, integrado originalmente en un circuito de control motor, sería, precisamente, *FOXP2* [55]. Nuevamente, y también desde un punto de vista filogenético, es importante destacar que no tiene por qué ser obligatoria en todos los casos una relación unívoca gen-circuito-proceso, en el sentido de que circuitos neuronales que se encarguen de computar tareas semejantes (como sucede con la planificación de procesos secuenciales, comunes al movimiento o al análisis gramatical) tengan que ser necesariamente los mismos o compartirse total o parcialmente. Antes bien, circuitos diferentes, localizados en áreas cerebrales alejadas entre sí y que se encargan (y encargaban), sin embargo, de procesos parecidos, podrían crearse en respuesta a la expresión de genes diferentes, siempre y cuando dichos genes fuesen regulados por un mismo elemento. Como también se ha discutido anteriormente [2], el hecho de que la mutación del gen *FOXP2* provoque alteraciones morfológicas y funcionales en diferentes regiones cerebrales, encargadas de distintos procesos, parece sostener esta idea y apuntar a *FOXP2* como un elemento regulador de este tipo particularmente significativo.

En último lugar, y si queremos valorar en su justa medida la relevancia de la vinculación que parece existir entre *FOXP2* y la capacidad lingüística humana, es preciso tener presente también que *FOXP2* puede ser un gen necesario para el lenguaje, pero no suficiente, como ponen de manifiesto los resultados obtenidos en los individuos que presentan una versión defectuosa del mismo, aunque no es menos cierto que su relación con el aprendizaje y la plasticidad no deja de ser bastante prometedora. No cabe duda de que para comprender con exactitud cómo funciona el lenguaje desde un punto de vista molecular será necesario seguir indagando en las características genéticas y bioquímicas de *FOXP2*, pero también de otros genes que, presumiblemente, y al igual que ha sucedido con éste último, se clonarán y caracterizarán en un futuro próximo a partir del análisis molecular de otras variantes del SLI [56-57] y de otros trastornos cognitivos que parecen afectar exclusivamente al lenguaje [58]. Evidentemente, y por fundamental que pueda parecer la función reguladora a nivel genético de uno de estos elementos, resulta imposi-

ble reducir la complejidad del sustrato neurológico del lenguaje (y, por extensión, de la cognición humana) a la actividad de un único gen. En este sentido, resulta pertinente llevar a cabo dos reflexiones fundamentales. La primera es que el gen no debería considerarse el punto final de cualquier análisis del hecho lingüístico (ni siquiera un gen tan relevante como *FOXP2* debería serlo), sino que debería entenderse preferentemente como un elemento más de un complejo sistema que incluye, además, a las propias neuronas, músculos, glándulas, percepciones, atención, estados y elecciones [59]; dicho sistema debería analizarse siguiendo los presupuestos metodológicos de la biología de sistemas, que, partiendo del análisis molecular, busca conseguir un análisis cuantitativo, global y sistemático (y reproducible mediante modelos computacionales) de todos los componentes del mismo [60]. En consecuencia, sería necesario contemplar la relación entre el gen y el lenguaje como algo mediato y limitado por multitud de variables: su perfil transcripcional, la contribución del producto génico a una determinada ruta bioquímica o rasgo estructural, su multifuncionalidad dentro de los procesos bioquímicos celulares o su participación en diversos procesos fisiológicos implicados en distintas facetas del procesamiento lingüístico [59]. Una segunda reflexión apuntaría al hecho de que, aunque parece evidente que entre los componentes mole-

cular, celular, fisiológico, funcional, macroestructural y fenotípico (conductual) del lenguaje existen relaciones evidentes, la dificultad que parece existir a la hora de establecer una vinculación funcional entre estos niveles puede responder realmente a una limitación de las herramientas metodológicas que empleamos en el análisis, pero también a un problema conceptual prácticamente universal, a saber, el empeño en definir los genes (y también las neuronas o las estructuras cerebrales) en términos funcionales, cuando esta definición resulta a todas luces incapaz de aprehender su naturaleza interactiva, de forma que casi siempre excede o no cubre por completo lo que dichas unidades hacen realmente *in vivo* [59].

En resumen, *FOXP2* puede ser realmente un gen relevante para el lenguaje, pero, con toda probabilidad, no se trata ni de 'el gen del lenguaje', ni acaso tampoco de uno de 'los genes para el lenguaje', sino simplemente (y no es poco) de un gen cuyo producto permite el establecimiento y la coordinación de los procesos de computación que llevan a cabo redes de neuronas activas con objeto de solucionar problemas lingüísticos [61], en cuyo origen, consolidación y funcionamiento el genoma, el transcriptoma, el proteoma y el interactoma (y tanto *FOXP2* como *FOXP2* forman parte de estos cuatro niveles) desempeñan papeles particularmente destacados (aunque nunca exclusivos).

#### BIBLIOGRAFÍA

- 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
- 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.
- Anderson SA, Qiu, M, Bulfone A, Eisenstat DD, Meneses J, Pedersen R, et al. Mutations of the homeobox genes *Dlx-1* and *Dlx-2* disrupt the striatal subventricular zone and differentiation of late born striatal neurons. *Neuron* 1997; 19: 27-37.
- Casarosa S, Fode C, Guillemot F. *Mash1* regulates neurogenesis in the ventral telencephalon. *Development* 1999; 126: 525-34.
- Corbin JG, Gaiano N, Machold RP, Langston A, Fishell G. The *Gsh2* homeodomain gene controls multiple aspects of telencephalic development. *Development* 2000; 127: 5007-20.
- Wang HF, Liu FC. Developmental restriction of the LIM homeodomain transcription factor *Isl-1* expression to cholinergic neurons in the striatum. *Neuroscience* 2001; 103: 999-1016.
- Hevner RF, Shi, L, Justice N, Hsueh Y, Sheng M, Smiga S, et al. *Tbr1* regulates differentiation of the preplate and layer 6. *Neuron* 2001; 29: 353-66.
- Hevner RF, Miyashita-Lin, E, Rubenstein JL. Cortical and thalamic axon pathfinding defects in *Tbr1*, *Gbx2*, and *Pax6* mutant mice: evidence that cortical and thalamic axons interact and guide each other. *J Comp Neurol* 2002; 447: 8-17.
- 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.
- Carlsson P, Mahlapuu M. Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. *Dev Biol* 2002; 250: 1-23.
- Hanashima C, Li, SC, Shen L, Lai, E, Fishell G. *Foxg1* suppresses early cortical cell fate. *Science* 2004; 303: 56-9.
- Teramitsu I, Kudo LC, London SE, Geschwind DH, White SA. Human brain predicts functional interaction. *J Neurosci* 2004; 24: 3152-63.
- Shu W, Yang H, Zhang L, Lu, MM, Morrisey EE. Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. *J Biol Chem* 2001; 276: 27488-97.
- 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.
- 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.
- 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.
- Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1996; 22: 229-44.
- Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 1996; 384: 159-61.
- Sohrabji F, Nordeen EJ, Nordeen KW. Selective impairment of song learning following lesions of a forebrain nucleus in the juvenile zebra finch. *Behav Neural Biol* 1990; 53: 51-63.
- Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol* 2002; 45: 36-62.
- Martin RC. Language processing: functional organization and neuroanatomical basis. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 55-89.
- 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.
- 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.
- 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.
- Graybiel AM. Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 733-41.
- Kimura D. Neuromotor mechanisms in human communication. New York: Oxford University Press; 1993.
- Blumstein SE. The neurobiology of language. In Miller J, Elmas PD, eds. *Speech, language and communication*. San Diego: Academic Press; 1995. p. 339-70.
- Dronkers NF, Shapiro JK, Redfern B, Knight RT. The role of Broca's area in Broca's aphasia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 52-3.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin, MZ, Juo, P, Hu, LS, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor. *Cell* 1999; 96: 857-68.
- Kops GJ, Medema RH, Glassford J, Essers MA, Dijkers PF, Coffey PJ,

- et al. Control of cell cycle exit and entry by protein kinase b-regulated forkhead transcription factors. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 2025-36.
34. Zhang J, Webb DM, Podlaha O. Accelerated protein evolution and origins of human-specific features. *Foxp2* as an example. *Genetics* 2002; 162: 1825-35.
  35. Arsuaga JL El collar del Neanderthal. En busca de los primeros pensadores. Barcelona: Plaza y Janés; 2002.
  36. Cubelli R, Nichelli P. Inner speech in anarthria: neuropsychological evidence of differential effects of cerebral lesions on subvocal articulation. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 499-517.
  37. Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language learning and memory. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 355-62.
  38. Kaan E, Stowe LA. Storage and computation in the brain: a neuroimaging perspective. In Nootboom S, Weerman F, Wijnen F, eds. *Storage and computation in the language faculty*. Dordrecht: Kluwer; 2002. p. 257-98.
  39. Rizzolatti G, Arbib MA. Language within our grasp. *Trends Neurosci* 1998; 21: 188-94.
  40. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996; 3: 131-41.
  41. Arbib MA. The evolving mirror system: a neural basis for language readiness. In Christiansen MH, Kirby S, eds. *Language evolution*. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 182-200.
  42. Cantalupo C, Hopkins WD. Asymmetric Broca's area in great apes. *Nature* 2001; 414: 505.
  43. 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.
  44. Corballis MC. FOXP2 and the mirror system. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 95-6.
  45. Deacon TW. Evolutionary perspectives on language and brain plasticity. *J Commun Disord* 2000; 33: 273-91.
  46. Bickerton D. *Lenguaje y especies*. Madrid: Alianza Editorial; 2004.
  47. Corballis MC. *From hand to mouth*. Princeton: Princeton University Press; 2002.
  48. Bosman C, García R, Aboitjs F. FOXP2 and the language working-memory system. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 251-2.
  49. Corballis MC. Mirror neurons for vocalization in the monkey? Reply to Bosman et al. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 252.
  50. Bottjer SW, Johnson F. Circuits hormones and learning: vocal behavior in songbirds. *J Neurobiol* 1997; 33: 602-18.
  51. Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 2003; 41: 252-62.
  52. Fox JJ, Hill CC. From topology to dynamics in biochemical networks. *Chaos* 2001; 11: 809-15.
  53. Caramazza A, Berndt RS. Semantic and syntactic processes in aphasia: a review of the literature. *Psychol Bull* 1978; 85: 898-918.
  54. Martin RC. Language processing: functional organization and neuroanatomical basis. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 55-89.
  55. Marcus GF, Fisher SE. FOXP2 in focus: what can genes tell us about speech and language? *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 257-62.
  56. SLI Consortium. A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 384-98.
  57. 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.
  58. Benítez-Burraco A. Bases moleculares del lenguaje. In Nepomuceno-Fernández A, Salguero-Lamillar FJ, Soler-Toscano F, eds. *Bases biológicas, lingüísticas, lógicas y computacionales para la conceptualización de la mente*. Sevilla: Mergablum, Edición y Comunicación; 2004. p. 97-102.
  59. Kosik KS. Beyond phrenology, at last. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 234-9.
  60. Grant SG. Systems biology in neuroscience: bridging genes to cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 577-82.
  61. Pinker S. *El instinto del lenguaje*. Madrid: Alianza Editorial; 2001. p. 352-3.

#### FOXP2: DEL TRASTORNO ESPECÍFICO A LA BIOLOGÍA MOLECULAR DEL LENGUAJE. II. IMPLICACIONES PARA LA ONTOGENIA Y LA FILOGENIA DEL LENGUAJE

**Resumen.** Introducción. La clonación de FOXP2, el primer gen ligado a una variante hereditaria del trastorno específico del lenguaje (SLI), ha permitido indagar de forma más precisa en la naturaleza y la trayectoria evolutiva de las bases moleculares de la organización y el funcionamiento de los centros neuronales responsables del procesamiento lingüístico. Desarrollo. El gen FOXP2 codifica un represor transcripcional que parece regular la proliferación y/o la migración de determinadas poblaciones neuronales de los ganglios basales, el córtex, el cerebelo y el tálamo, participando presumiblemente en la organización y/o el funcionamiento del sistema frontotálamoestriatal. Por otra parte, el análisis de la historia evolutiva del gen sugiere que el factor transcripcional FOXP2, a pesar de ser bastante antiguo, ha sufrido una cierta alteración de su estructura secundaria y ha adquirido un sitio potencial de fosforilación para la proteincinasa C durante la reciente historia evolutiva de la especie humana. Conclusiones. Las evidencias discutidas en esta revisión permiten aventurar un papel significativo para FOXP2 en lo concerniente al desarrollo ontogénico y filogenético del lenguaje. Por un lado, parecen validar determinados modelos generales de procesamiento lingüístico que reclaman un papel más relevante durante éste para las estructuras subcorticales (fundamentalmente para los ganglios basales). Por otro, parecen sugerir que las modificaciones experimentadas por FOXP2 habrían permitido adicionalmente el reclutamiento de determinadas regiones (como el área de Broca) para el lenguaje, bien facilitando la emergencia de la sintaxis u optimizando el procesamiento fonológico y/o la memoria de trabajo verbal, bien transfiriendo a dichas regiones el control de la articulación, sentando, en definitiva, las bases para la aparición del lenguaje hablado. [REV NEUROL 2005; 41: 37-44]

**Palabras clave.** Biología molecular. Filogenia. FOXP2. Lenguaje. Ontogenia. SLI.

#### FOXP2: DA PERTURBAÇÃO ESPECÍFICA À BIOLOGIA MOLECULAR DA LINGUAGEM. II. IMPLICAÇÕES PARA A ONTOGÊNESE E A FILOGÊNESE DA LINGUAGEM

**Resumo.** Introdução. A clonagem do FOXP2, o primeiro gene ligado a uma variante hereditária da perturbação específica da linguagem (PEL), permitiu investigar de forma mais precisa na natureza e a trajetória evolutiva das bases moleculares da organização e o funcionamento dos centros neuronais responsáveis pelo processamento linguístico. Desenvolvimento. O gene FOXP2 codifica um inibidor transcripcional que parece regular a proliferação e/ou a migração de determinadas populações neuronais dos gânglios da base, o córtex, o cerebelo e o tálamo, participando presumivelmente na organização e/ou funcionamento do sistema frontotálamoestriatal. Por outro lado, a análise da história evolutiva do gene sugere que o fator transcripcional FOXP2, apesar de ser bastante antigo, sofreu uma certa alteração da sua estrutura secundária e adquiriu um locus potencial de fosforilação para a proteínquinase C durante a recente história evolutiva da espécie humana. Conclusões. As evidências discutidas nesta revisão permitem aventurar um papel significativo para FOXP2 no que diz respeito ao desenvolvimento ontogénico e filogenético da linguagem. Por um lado, parecem validar determinados modelos gerais de processamento linguístico que reclamam um papel mais relevante durante este para as estruturas subcorticais (fundamentalmente para os gânglios da base). Por outro, parecem sugerir que as alterações sofridas pelo FOXP2 teriam permitido adicionalmente o recrutamento de determinadas regiões (como a área de Broca) para a linguagem, quer facilitando a emergência da sintaxe ou otimizando o processamento fonológico e/ou a memória do trabalho verbal, quer transferindo para as referidas regiões o controlo da articulação, estabelecendo, em definitiva, as bases para o aparecimento da linguagem falada. [REV NEUROL 2005; 41: 37-44]

**Palavras chave.** Biologia molecular. Filogênese. FOXP2. Linguagem. Ontogênese. SLI.