

Aspectos Moleculares de los Trastornos Cognitivos Ligados al Cromosoma X que Conllevan una Disfunción del Lenguaje

Dr. Antonio Benítez-Burraco

Resumen

La caracterización molecular de los trastornos cognitivos ligados al cromosoma X que incluyen, entre sus síntomas, distintivas disfunciones de índole lingüística está contribuyendo a una mejor comprensión de la arquitectura del programa genético que interviene en la regulación del desarrollo y del funcionamiento del “órgano del lenguaje”. En general, los productos codificados por los genes que se encuentran afectados en este tipo de trastornos poseen una naturaleza y función bioquímicas significativamente diversas, por cuanto entre ellos es posible encontrar (i) helicasas, (ii) proteínas con dominio homeobox, (iii) reguladores transcripcionales, (iv) reguladores traduccionales, (v) reguladores postraduccionales y (vi) fosfoproteínas. Por otro lado, y en lo que concierne a su función biológica, estos genes parecen estar relacionados fundamentalmente con diversos aspectos del desarrollo y del funcionamiento de las estructuras neuronales, incluyendo (i) la regulación de la migración neuronal, (ii) el establecimiento de la identidad de determinados linajes neuronales, (iii) la regulación del crecimiento axonal, (iv) la regulación de la proliferación de las dendritas, (v) la regulación de la sinaptogénesis, (vi) la regulación de la mielinización, (vii) la modulación de la plasticidad neuronal, (viii) la regulación de la potenciación a largo plazo o (ix) la determinación de la supervivencia neuronal, aunque también con distintos procesos celulares generales, como (x) la regulación de la segregación de los cromosomas durante la mitosis. La conclusión fundamental que parece derivarse de las propiedades funcionales de este tipo de genes es que su participación en los programas genéticos que intervienen en la emergencia de diferentes capacidades cognitivas (incluyendo la de procesamiento lingüístico) resulta compatible con la propia singularidad de cada uno de dichos programas y, en particular, con la del programa responsable de la aparición y del funcionamiento del “órgano del lenguaje” (en otras palabras, lo específicamente “lingüístico es el programa en sí y no los genes que lo integran), de ahí que dichos genes deban ser también un objeto de análisis preferente a la hora de tratar de dilucidar los fundamentos moleculares del lenguaje en nuestra especie.

Palabras clave: lenguaje, cognición, cromosoma X, biología molecular.

Abstract

Molecular characterization of X-linked cognitive disorders in which language impairment is a prominent symptom decisively contributes to a better understanding of the genetic programme involved in the development of the language organ. Proteins encoded by genes mutated in these disorders are structurally and functionally diverse: (i) helicases, (ii) homeobox proteins, (iii) transcriptional regulators, (iv) translational regulators, (v) posttranslational regulators, and (vi) phosphoproteins. These proteins ultimately modulate neural development and function, as far as they seem to be involved in the regulation of (i) neural migration, (ii) neural identity, (iii) axonal growth, (iv) dendritic proliferation, (v) synaptogenesis, (vi) myelinization, (vii) neural plasticity, (viii) long-term potentiation and (ix) neural survival, but also in the modulation of basic cellular processes, like (x) chromosome segregation. Though these genes clearly make up the genetic programmes responsible for the emergence of different cognitive modules, they should be taken necessarily into account for an accurate molecular characterization of the language organ, since it is only programmes, but not genes, that should be properly regarded as idiosyncratic (i.e. most genes cannot reasonably be characterized as “linguistic”, unlike the programme itself related to the language organ).

Key words: language, cognition, chromosome X, molecular biology.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 16, Nº 3, 2007

Introducción

El cromosoma X contiene numerosos loci interesantes que pudieran estar relacionados potencialmente con la ontogenia lingüística. De hecho, en este cromosoma parecen existir proporcionalmente más genes relacionados con la cognición que en los autosomas¹. Por lo demás, se ha constatado en repetidas ocasiones que, en términos epidemiológicos, de-

terminados trastornos cognitivos manifiestan una mayor prevalencia entre los individuos de sexo masculino, lo que sugiere un patrón de herencia ligado al cromosoma X². Se han descrito, en particular, diferentes síndromes, caracterizados, de forma genérica, como retrasos mentales, que están ligados este cromosoma, varios de los cuales incluyen entre sus síntomas característicos algún tipo de disfunción

lingüística. Los análisis de ligamiento y de asociación realizados al efecto apuntan, con diferentes valores de significación estadística, a diversas regiones del cromosoma como las zonas que podrían contener el gen (o los genes) implicado(s) en los mismos, si bien sólo algunas de ellas se han logrado caracterizar, con mayor o menor detalle, a nivel molecular. Entre dichos loci pueden destacarse Xp11³, Xp13 (vid. infra), Xq13 (vid. infra), Xp22.1-p21.3 (vid. infra), Xp22.1-cen (vid. infra), Xq24⁴, Xq27.3 (vid. infra) o Xq28 (vid. infra). Como suele ser habitual, este tipo de análisis debe contemplarse con cierta reserva, hasta el momento en que se consiga de forma efectiva la clonación y la caracterización molecular y funcional de algún gen localizado en cualquiera de las regiones cromosómicas acotadas mediante dichos análisis. Así, de los loci señalados anteriormente, únicamente en los casos de Xq13, Xp22.1-p21.3, Xp22.1-cen, Xq27.3 y Xq28 se ha logrado clonar y secuenciar los genes afectados. Por otro lado, hay que tener en cuenta que se han descrito otros síndromes causados presumiblemente por la alteración de alguno o de la totalidad de los genes correspondientes a los loci señalados anteriormente, aunque también seguramente por la de otros genes aún no caracterizados, puesto que están causados por la delección de una parte o de la totalidad del cromosoma X. En la relación que sigue, se ha preferido no incluir este tipo de trastornos, puesto que su alcance, tanto a nivel molecular, como fenotípico, suele ser mucho mayor (y, por consiguiente, menos concluyente). Es lo que ocurre, por ejemplo, con el síndrome de Turner, que se debe a una monosomía del cromosoma X, el cual conlleva (necesariamente) diversas alteraciones del lenguaje, del habla y/o de la capacidad de lectura.⁵

En el presente trabajo se lleva a cabo, en primer lugar, una caracterización de la naturaleza genotípica y fenotípica de los principales trastornos cognitivos ligados al cromosoma X que incluyen entre sus síntomas distintivos determinadas disfunciones de índole lingüística. Por las razones comentadas anteriormente, se prestará una especial atención a los loci Xq13, Xp22.1-p21.3, Xp28 y Xq27.3. Seguidamente, y al hilo de las evidencias aportadas, se procederá a discutir las principales implicaciones que el análisis de este tipo de síndromes, así como de las características estructurales y funcionales de los genes identificados a partir de ellos, posee para una caracterización del programa genético que interviene en el desarrollo del "órgano del lenguaje."

Principales loci del cromosoma X asociados a trastornos cognitivos que conllevan una disfunción del lenguaje

El locus Xq13. Diversas investigaciones sugieren que este locus corresponde al gen ATRX, que codifica una helicasa de tipo II⁶ la cual estaría implicada en la regulación de la expresión de determinados genes durante la interfase

celular, pero, asimismo, de la segregación de los cromosomas durante la mitosis.⁷ La mutación del gen se ha propuesto como la causa de diversos síndromes, incluyendo el de Smith-Fineman-Myers, caracterizado, entre otros síntomas, por un retraso en la adquisición de la competencia lingüística;^{8,9} así como de determinadas variantes de la alfa-talasemia ligada a X que se caracterizan por la ausencia de lenguaje hablado.¹⁰

El locus Xp22.1-p21.3. En lo que atañe a este locus, Bienvenu et al.¹¹ sugieren que esta región, acotada inicialmente por Claes et al.¹² en individuos que presentaban diversas anomalías neurológicas que afectaban o anulaban el desarrollo normal del lenguaje,¹³ contendría una variante mutada del gen ARX, como resultado de la inserción en la secuencia del mismo de una duplicación de 24 pb. El gen ARX codifica un factor proteínico que parece interactuar a través de un homeodominio específico con determinadas elementos implicados en el transporte de sustancias al interior del núcleo celular;¹⁴ interviniendo en el mantenimiento de la identidad de determinados subtipos neuronales del córtex cerebral y en la regulación del crecimiento axonal de la placa del suelo;¹⁵ aunque se ha sugerido que la principal función de la proteína ARX estaría relacionada con la regulación de la migración neuronal;¹⁶ en términos histológicos, su mutación ocasiona diversos tipos de lisencefalias y/o paquigirias.¹⁶

El locus Xq27.3. El caso de este locus resulta especialmente interesante, puesto que está implicado en el denominado síndrome del (cromosoma) X frágil,¹⁷ una de las formas de retraso mental hereditario más frecuentes, la cual incluye entre sus síntomas característicos diversas alteraciones del habla. Los individuos afectados por este trastorno presentan un discurso perseverante,¹⁸ que se ha descrito como "burlón" o "infantil",¹⁹ y que desde un punto de vista articulatorio se caracteriza por hacer uso de un tono anormalmente elevado. Schrandt-Stumpel et al.²⁰ han sugerido, en particular, la necesidad de considerar determinados retrasos cognitivos, incluyendo los de tipo lingüístico y los relacionados con el habla, entre los criterios que deberían ser evaluados para un correcto diagnóstico de este síndrome. En general, las mujeres afectadas presentan un fenotipo menos grave que los hombres, aunque en ambos sexos la severidad de la disfunción se correlaciona con el grado de inactivación del cromosoma X.²¹ En la mayor parte de los casos este síndrome se debe al silenciamiento transcripcional por metilación del gen FMR1, que se produce debido a la expansión de una secuencia trinucleotídica (CGG) localizada en la zona 5 no transcrita del gen. El número normal de repeticiones de dicho triplete oscila entre 40-25;²² mientras que la mayor parte de los afectados por este síndrome presenta expansiones masivas del mismo;²³ que se generan seguramente por un fallo en el procesamiento de los fragmentos de Okazaki durante la replicación del ADN²⁴ y que, consecuentemente, disparan

los mecanismos de metilación de islas CpG.²⁵ La proteína codificada por el gen FMR1, y ausente, por tanto, en los individuos afectados por el síndrome, modula la traducción de diversos ARNm. Después de su síntesis, esta proteína se transporta hasta el núcleo gracias al péptido señal que presenta, asociándose allí con determinadas proteínas y con una subpoblación específica de ARNm para formar complejos ribonucleoproteínicos (mRNPs), los cuales son exportados de nuevo al citoplasma, donde se asocian con los ribosomas encargados de la síntesis proteica, modulando la traducción de los ARNm a los que se encuentra unidos²⁶ (vid. figura 1 para más detalles).

Se estima que la proteína FMR1 puede regular la expresión de hasta un 4% de los genes expresados en el cerebro,²⁸ de forma que, en particular, desempeñaría un papel fundamental en la modulación genética de la plasticidad neuronal²⁷ durante las fases iniciales de la ontogenia, coincidiendo aparentemente con el período crítico del desarrollo sináptico en respuesta a la experiencia.²⁹ La razón para ello estriba en que la proteína codificada por el gen FMR1

se localiza preferentemente en la zona sináptica, donde participaría en el correcto establecimiento y la adecuada función de las espinas dendríticas, esto es, de las protuberancias de las dendritas de las células postsinápticas en las que tienen lugar la mayor parte de las sinapsis excitatorias.³⁰ Tanto los individuos afectados por este síndrome, como los ratones knockout diseñados al efecto y en los que el gen *Fmr1* se ha silenciado, presentan característicamente espinas dendríticas con un tamaño y una morfología anormales,³¹ lo que parece correlacionarse con la existencia de una respuesta postsináptica alterada, que debilitaría las conexiones sinápticas habituales.³² Además, entre los genes cuya expresión modula la proteína FMR1 se encontrarían algunos que también estarían involucrados en la regulación de la función sináptica en las células pre- y postsinápticas.³³ Por otro lado, se ha propuesto que la expresión del gen FMR1 se induciría por la llegada de glutamato a través de la ruta de transducción de señales en la que interviene el receptor de mGlu, la cual participa en determinadas respuestas asociadas a la plasticidad neuronal.³⁴

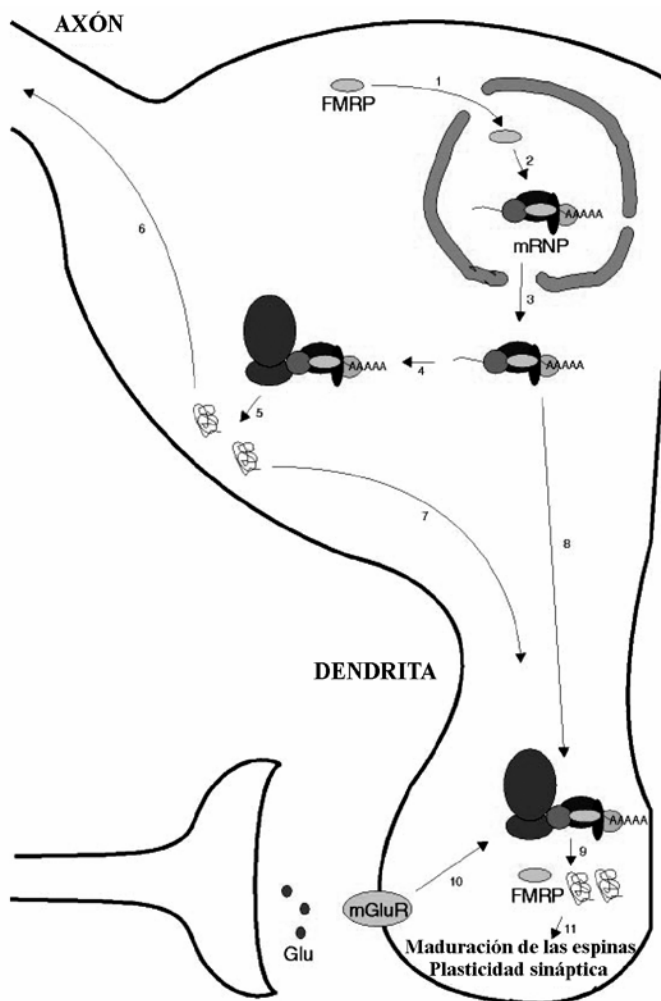


Figura 1. Modelo ilustrativo de la función de la proteína FMR1 en la neurona. FMR1 se transporta al núcleo neuronal merced a la presencia en su secuencia de un péptido líder de localización nuclear (1). Una vez en el núcleo, la proteína se asocia con aproximadamente el 4% de los ARNm y con determinadas proteínas, con objeto de formar una ribonucleoproteína (RNP) de gran tamaño (2), que es transportada seguidamente fuera del núcleo gracias a un péptido líder adicional de exportación al citoplasma presente en su secuencia aminoacídica (3). Una vez en el citoplasma, el complejo formado por FMR1 y la RNP que contiene los ARNm puede asociarse con los ribosomas (4), para dar lugar a determinadas proteínas (5), que se transportan hasta el axón (6) o las dendritas (7). Alternativamente, dicho complejo puede ser transportado directamente hacia las dendritas (8) y asociarse allí a los ribosomas para que comience la síntesis proteica, incluyendo también la de la propia proteína FMR1 (9), que se produce, en parte, en respuesta a la activación por mGluR (10). Tanto la traducción local en la zona de las dendritas, como el transporte de las proteínas hasta las mismas cuando la síntesis proteica acontece en el cuerpo neuronal, constituyen fenómenos asociados a diversos aspectos de la plasticidad sináptica y de la maduración de las espinas dendríticas (11). (Reproducido con el permiso pertinente a partir de [27], Annual Review of Neuroscience, Vol. 25, 2002, Annual Reviews, www.annualreviews.org).

El locus Xq28. Este locus corresponde al gen MECP2, cuya alteración se ha relacionado con el síndrome de Rett^{35,36} el cual reviste un especial interés desde el punto de vista lingüístico. Este síndrome consiste en un trastorno regresivo que da lugar a partir de los 6-18 meses de vida a la pérdida del habla y de la capacidad de coordinación de los movimientos de las extremidades, pero que termina originando una microcefalia, una ataxia y un perfil conductual que puede describirse como autista.³⁷ Como quiera que este trastorno aparezca asociado a la mutación de un gen dominante ligado al cromosoma X, en general resulta letal en los individuos de sexo masculino. No obstante, Claes et al.³⁸ han descrito la existencia de un retraso mental ligado a X que afecta únicamente a individuos de este sexo y que se caracteriza por la ausencia de lenguaje; salvo por la inexistencia de microcefalia, este síndrome presenta en gran medida el perfil cognitivo y lingüístico característico del síndrome de Rett,³⁹ ya que su base molecular parece ser la misma, a saber, la mutación del gen MECP2.³⁹ Otros tipos de retraso mental ligados a X están asociados igualmente a una mutación del gen MECP2, como los descritos por Gendrot et al.,⁴⁰ caracterizado, entre otros síntomas por diversas anomalías del lenguaje hablado, o por Orrico et al.,⁴¹ quienes han constatado en los individuos analizados la existencia de un trastorno del habla y de un retraso en el desarrollo del lenguaje, que van asociados a un retraso mental más general y que son más pronunciados en el caso de los individuos masculinos, que sólo son capaces de construir oraciones sencillas (para la determinación de las causas moleculares, vid., respectivamente, Couvert et al.⁴² y Orrico et al.⁴¹)

El gen MECP2 codifica una proteína de unión a metil-CpG a través de un dominio específico (MBD)⁴³ (vid. figura 2). La metilación es el principal método de inactivación génica y la proteína MECP2 media, seguramente, las etapas reguladoras subsiguientes al proceso de metilación en sí, que son también necesarias para la consecución de la represión génica.⁴⁴ Para ello, y merced a un segundo dominio estructural (TRD) (figura 2), la proteína se asocia a un complejo correpressor, que contiene un represor transcripcional y diversas desacetilasas de histonas, las proteínas responsables de la organización estructural de las fibras cromáticas.⁴⁵ La desacetilación de las histonas provoca la condensación de la cromatina y, por tanto, la inactivación de los genes localizados en la zona afectada. La expresión de una variante mutada del gen MECP2 da lugar a una proteína truncada que favorece una hiperacetilación de la lisina 16 de la histona H4, originando probablemente la sobreexpresión de determinados genes diana.⁴⁶ Resulta especialmente interesante el hecho de que el patrón temporal de expresión del gen MECP2 en el ser humano se correlaciona positivamente con el proceso de maduración del sistema nervioso central. Así, en el caso concreto del córtex cerebral, la proteína MECP2

está presente en la mayoría de las neuronas, pero no en las células gliales, y su abundancia va cambiando conforme se produce la maduración de las distintas capas corticales.⁴⁷ De todas formas, se ha propuesto que, antes que en el propio proceso de desarrollo del cerebro, la proteína participaría preferentemente en la regulación de la estabilidad cerebral, dado que (i) el gen sólo parece expresarse cuando la neurona ha alcanzado un determinado grado de madurez⁴⁷ y (ii) en los ratones en los que una de las dos copias del gen se ha silenciado mediante knockout los síntomas anómalos únicamente aparecen una vez que alcanzan la madurez.⁴⁸ Diversas evidencias parecen confirmar además que gen MECP2 es uno de los implicados en el control de la plasticidad neuronal,⁴⁹ de ahí su importancia para la regulación de la emergencia de determinadas capacidades cognitivas en respuesta a la experiencia.

Por lo que se refiere específicamente a la ontogenia del lenguaje, desde el momento en que determinadas mutaciones del gen MECP2 dan lugar a variantes del síndrome de Rett en las que el habla se preserva, mientras que en otras el lenguaje está ausente por completo,^{50,51} el análisis molecular de los diversos subtipos del mismo se ha llevado a cabo con objeto de tratar de establecer algún tipo de correlación entre la funcionalidad de una proteína reguladora de la plasticidad neuronal y (el patrón de) emergencia del lenguaje (figura 2). En lo que atañe a las restantes manifestaciones fenotípicas del síndrome, el resultado de este tipo de correlaciones ha sido tanto positivo (cf. por ejemplo,⁵²) como negativo (cf., por ejemplo,⁵³). En lo que concierne específicamente al lenguaje, De Bona et al. (50) han descrito diversos casos clínicos de la variante del síndrome en la que se conserva el habla; en estos casos se detecta en la secuencia del gen la presencia de pequeñas deleciones (de un tamaño variable, que oscila entre las 41 y las 44 pb), las cuales darían lugar a una terminación prematura de la proteína MECP2, que presentaría únicamente 404 aminoácidos, si bien los 14 ó 15 últimos serían diferentes a los existentes en la proteína normal. No obstante, es preciso reconocer que la naturaleza, la localización celular y las características funcionales de estas variantes mutadas de la proteína serían muy parecidas a las que presentan las proteínas sintetizadas por los individuos que manifiestan un cuadro clásico de la enfermedad. Por su parte, Zappella et al. (54) han constatado que un porcentaje significativo de los casos de la variante del síndrome de Rett en la que se conserva (hasta cierto punto) el lenguaje se debe a la existencia de mutaciones específicas del gen MECP2 que implican (i) una sustitución en la secuencia aminoacídica de la proteína o (ii) una terminación prematura de la traducción que afecta únicamente a la porción carboxilterminal de la misma. En cambio, las mutaciones que dan lugar a una terminación prematura que afecta a las regiones más próximas a la porción aminoterminal parecen anular por completo

la capacidad lingüística del individuo. Conviene precisar que, en el contexto clínico del estudio realizado por estos autores, por capacidad lingüística limitada se entiende una competencia lingüística que se reduce a la capacidad de utilizar palabras aisladas o frases constituidas por dos elementos, y que equivaldría, por tanto, a la característica de los niños de alrededor de dos años de edad.

Con todo, el análisis más completo a este respecto realizado hasta la fecha ha sido el llevado a cabo por Uchino et al.,⁵¹ quienes han evaluado diversos parámetros lingüísticos en los individuos afectados por el síndrome, como la extensión y la composición del inventario léxico, su capacidad sintáctica y el patrón ontogenético de aparición (y desaparición) del lenguaje. La conclusión más importante de estos investigadores es que casi la mitad de los pacientes afectados por el trastorno carecen de lenguaje hablado y, del resto, sólo alrededor del 15% presenta una mínima capacidad sintáctica, que les permite construir pseudooraciones formadas únicamente por dos palabras. Por otro lado, en ningún caso el vocabulario supera los cuarenta elementos, cuyos significantes, desde el punto de vista fonético, estarían constituidos además preferentemente por consonantes bilabiales. En general, el mayor grado de competencia lingüística alcanzado se correlaciona positivamente con una mayor precocidad en el desarrollo de la misma. Desde el punto de vista molecular, las mutaciones que afectan a los dominios funcionales de la proteína (MBD y TRD) suelen llevar aparejadas la inexistencia de lenguaje o una limitación mucho más acentuada del mismo (vid. figura 2). No obstante, resulta preciso señalar que, como suele ser característico en este tipo de trastornos (vid. infra), una misma mutación puede dar lugar a un fenotipo diferente en distintos individuos en lo que concierne a su competencia lingüística. Así, por ejemplo, la mutación R168X (vid. figura 2), que implica una terminación prematura de la traducción y, consecuentemente, la síntesis de una proteína truncada que carece del dominio TRD, aparece en individuos sin lenguaje, pero también en otros que han adquirido un cierto inventario léxico. Del mismo modo, la terminación prematura de la traducción en el aminoácido 294 (mutación R294X), que deja prácticamente intactos los dos dominios funcionales de la proteína, se detecta en individuos que presentan ciertos rudimentos de lenguaje, pero que se diferencian, no obstante, en su capacidad sintáctica (vid. figura 2).

Es preciso señalar, por último, que el análisis molecular ha llevado a ampliar el espectro fenotípico que incluye alteraciones del lenguaje asociado a la mutación del gen MECP2, hasta incluir otros trastornos adicionales al síndrome de Rett, como determinados retrasos mentales ligados a X³⁹ o ciertas formas de autismo.⁵⁵ Por otro lado, se ha sugerido que algunas variantes atípicas del síndrome de Rett podrían obedecer a otras causas moleculares, en particular, a la mutación de los genes CDKL5 y NTNG1. En

el caso del gen CDKL5, los trastornos cognitivos asociados a su mutación y descritos por Tao et al.,⁵⁶ Weaving et al.⁵⁷ y Scala et al.,⁵⁸ incluyen entre sus síntomas característicos un retraso mental (que puede ir de leve a grave), un desarrollo anormal del lenguaje y, en ocasiones, la existencia de ecolalia y de una falta de espontaneidad, que ha llevado a que el trastorno se haya diagnosticado en ocasiones como autismo. En otros casos, en cambio, los individuos en los que el gen se encuentra mutado alcanzan un cierto grado de comprensión lingüística o incluso un desarrollo significativo de las capacidades verbales. Lo cierto es que, una vez más, los síntomas varían en función de la naturaleza molecular del trastorno (deleciones de tripletes, mutaciones que causan una terminación prematura de la traducción, mutaciones que provocan un cambio en la fase de lectura, mutaciones que dan lugar a una modificación de determinados sitios de maduración del ARNm). El gen CDKL5, situado en Xp22, codifica una proteínaquinasa dependiente de ciclina homóloga a las serín-treonín proteínaquinas.⁵⁹ El gen presenta un patrón de maduración alternativo, de manera que uno de los transcritos (el II, en particular, que contiene los exones 1a y 1b) se expresa preferentemente en el cerebro durante el desarrollo, mientras que el otro (denominado I, el cual contiene el exón 1) se expresa en la mayoría de las células.⁶⁰ La mutación de este gen también se ha correlacionado con otros trastornos cognitivos ligados al cromosoma X, en particular con el denominado síndrome de West ligado a X.^{60,61} Por lo que se refiere al gen NTNG1, se ha sugerido que podría estar afectado en un paciente diagnosticado de síndrome de Rett que presentaba una translocación de novo balanceada^{1,7} (p13.3,q31.3), el cual era incapaz de hablar por completo a los cuatro años de edad (aunque había sido capaz de emitir algunas palabras, como “papá” y mamá,” a los trece meses);⁶² no obstante, en general este gen no suele aparecer mutado en la variante convencional del síndrome.⁶³ El gen NTNG1, localizado en 1p13.3, codifica una netrina, que, al igual que sucede con otros miembros de la familia a la que pertenece, podría estar involucrada en la regulación del crecimiento axonal durante el desarrollo del sistema nervioso,⁶⁴ probablemente formando parte del receptor NGL-1, encargado específicamente de la regulación del crecimiento de los axones talamocorticales, que son axones que conectan el tálamo con el córtex haciendo escala en el cuerpo estriado.⁶⁵ Conviene precisar a este respecto que para diversos autores (cf.⁶⁶) la base del lenguaje se encontraría, como sucede con otros muchos procesos cognitivos (pero también motores o afectivos), en la compleja interrelación que se establece entre las estructuras corticales y las subcorticales mediante este tipo de circuitos córtico-estriado-corticales. Precisamente, y como se comenta posteriormente, uno de los principales genes relacionados con el lenguaje identificados hasta la fecha, denominado FOXP2, parece intervenir en la regulación del desarrollo y la actividad de este tipo de circuitos.^{67,68}

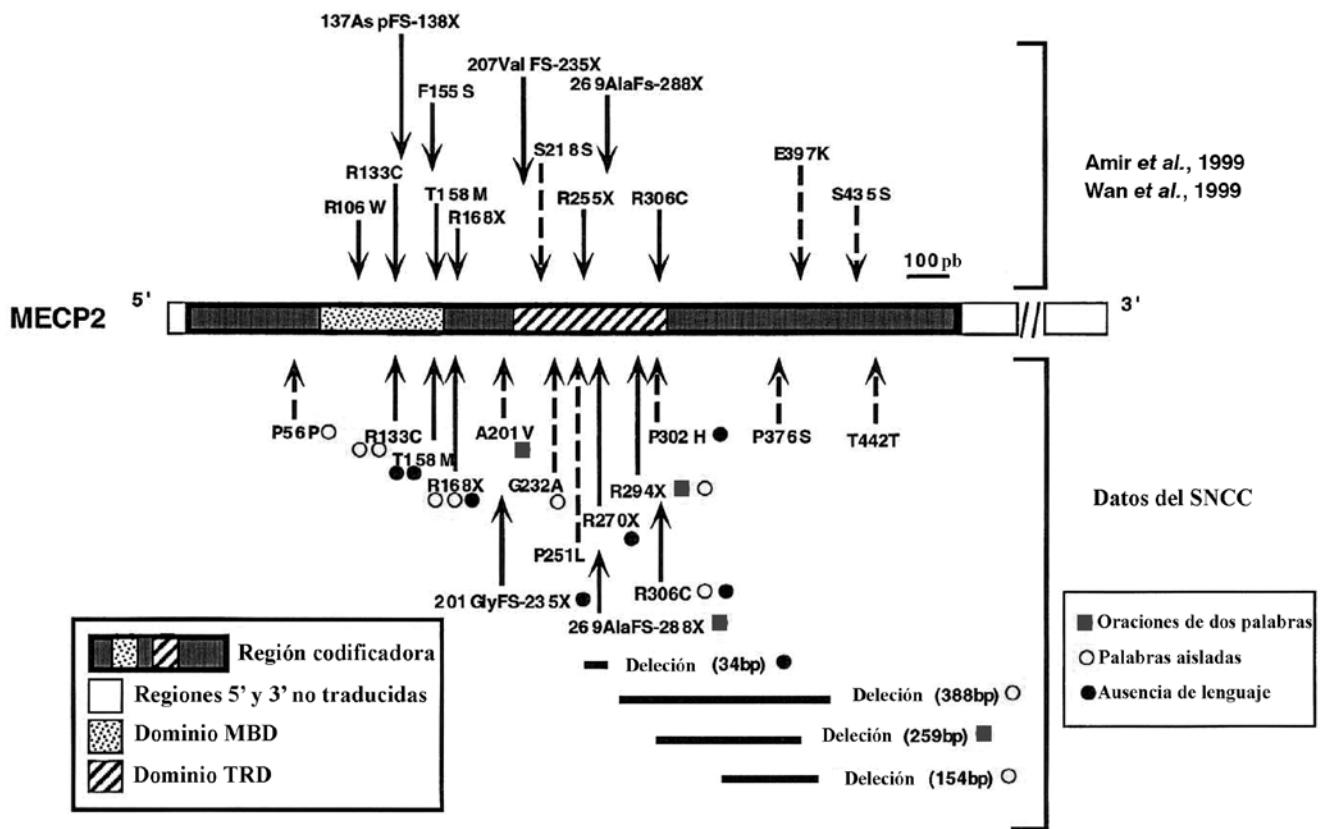


Figura 1. Correlaciones genotipo-fenotipo en relación con el gen MECP2. En la imagen se muestra la localización de las mutaciones que afectan a la región codificadora del gen, así como el perfil lingüístico de los individuos que las presentan. SNCC se refiere al grupo clínico procedente del Segawa Neurological Clinic for Children. (reproducido a partir de [51], con permiso de Elsevier).

Por lo demás, el gen NTNG1 se caracteriza, asimismo, por un patrón de maduración alternativo, de manera que parecen sintetizarse diversas isoformas de la proteína, de las que hasta cuatro (G1c, G1d, G1a, y G1e) se localizan de forma abundante en el cerebro y sólo una (G1c) lo hace en el riñón.⁶⁹ El patrón de expresión del gen difiere también en los tejidos cerebrales fetales y en los adultos.⁶⁹

En Xq28 también se encuentra localizado el gen L1CAM, que codifica una proteína de membrana que interviene en el reconocimiento neurona-neurona^{70,71} y que podría desempeñar diversas funciones reguladoras, en particular, de la proliferación de las dendritas durante el desarrollo, de la migración neuronal, del crecimiento de los axones, de la sinaptogénesis, de la mielinización, de la supervivencia neuronal o de la potenciación a largo plazo.⁷² La mutación del gen da lugar a una gran diversidad de fenotipos, caracterizados, en general, por la agénesis del cuerpo calloso,^{73,74} si bien uno de los más típicos es el que se conoce clínicamente como síndrome MASA (un acrónimo que, en inglés, designa las principales peculiaridades del trastorno: retraso mental, afasia, andar cansino arrastrando los pies y pulgares adducidos),⁷⁵ caracterizado,

entre otros síntomas, por una afasia y/o un retraso en la emergencia del habla.^{75,76} Muy próximo al gen L1CAM se localiza el gen FLNA, que codifica una filamina-1, una fosfoproteína implicada en el establecimiento de reacciones cruzadas entre los filamentos de actina, la cual parece ser necesaria para la regulación del movimiento celular; de hecho, los niveles de expresión del gen son particularmente elevados durante el desarrollo del córtex cerebral, por lo que la proteína FLNA podría resultar esencial, en particular, para la correcta regulación de la migración de las neuronas hasta el córtex durante la embriogénesis.⁷⁷ La mutación del gen es letal en los individuos de sexo masculino, mientras que en los de sexo femenino da lugar a la denominada heterotopía periventricular,⁷⁷ caracterizada, entre otros síntomas, por la existencia de un leve retraso mental.⁷⁸ En estos individuos suele detectarse, asimismo, la presencia de nódulos en la región periventricular, los cuales están formados por neuronas altamente diferenciadas que se orientan de modo anómalo en múltiples direcciones.⁷⁹

El locus Xp22.1-cen. El caso de este locus, correspondiente al gen ZNF41, resulta igualmente interesante, desde el momento en que se trata de un gen que codifica

un factor transcripcional que contiene un motivo repetido “en dedo de zinc” del tipo C2H2.⁸⁰ Aunque este gen fue clonado directamente a partir de una genoteca específica del cromosoma X, estudios posteriores han correlacionado su interrupción, debida a una reordenación cromosómica, con determinadas variantes de un retraso mental ligado a X no sindrómico (MRX).⁸¹ El gen FOXP2, al que se aludió anteriormente, codifica, asimismo, un factor transcripcional de esta clase.^{82,83}

Aberraciones cromosómicas. Finalmente, merece la pena dejar constancia del hecho de que el análisis de las aberraciones que afectan al cromosoma X constituye una herramienta particularmente productiva para la dilucidación de la influencia del patrón de imprinting sobre determinados caracteres cognitivos, incluyendo el lenguaje. Un caso interesante en este sentido es el del síndrome de Turner, que, como se apuntó anteriormente, está causado por la delección parcial o, más frecuentemente, completa, de este cromosoma. Los individuos afectados por el síndrome presentan un nivel de inteligencia general normal, si bien suelen manifestar, asimismo, problemas de adaptación social; lógicamente el alcance del fenotipo depende de la extensión de la monosomía, aunque también de la procedencia (paterna o materna) del cromosoma X que poseen.⁸⁴ En general, la presencia del cromosoma paterno asegura una mayor competencia lingüística y unas funciones ejecutivas más eficaces.⁵ En consecuencia, se ha propuesto la existencia en este cromosoma de uno o más loci relevantes para el lenguaje y la interacción social sometidos a imprinting;⁵ lo que explicaría, por otro lado, la mayor vulnerabilidad de los individuos de sexo masculino a la aparición durante el desarrollo de trastornos del lenguaje y del habla, de dislexia y de trastornos de la interacción social como el autismo.⁵ Hasta el momento no ha sido posible identificar ningún gen concreto, si bien en el ratón se han caracterizado hasta tres genes diferentes implicados en el desarrollo del cerebro cuyos alelos paternos están sometidos a represión transcripcional,⁸⁵ uno de los cuales, Xlr3b, parece intervenir específicamente en la regulación del comportamiento.⁸⁶ Otros genes relacionados con el lenguaje parecen estar sometidos, asimismo, a imprinting, como sería el caso, una vez más, de FOXP2, desde el momento en que la dispraxia verbal ligada al desarrollo característica de su mutación sólo parece manifestarse cuando el alelo afectado es el paterno.⁸⁷

Conclusiones

La consideración de evidencias de muy diversa naturaleza derivadas del análisis de las lenguas naturales, pero especialmente del modo en que se produce su aprendizaje a lo largo de la ontogenia y de las características del input que lo elicit y lo hace posible, ha llevado tradicionalmente a defender la idea de que la adquisición del lenguaje sólo sería posible merced a la existencia de un conoci-

miento gramatical (más o menos elaborado) de carácter innato, esto es, de un sistema de conocimiento autónomo basado en categorías y principios irreductibles a los de otros sistemas cognitivos,⁸⁸ el cual descansaría en la actividad coordinada de determinadas estructuras neuronales cuyo desarrollo se encontraría programado genéticamente.^{89,90}

Ahora bien, las implicaciones de esta hipótesis en lo que concierne a la naturaleza biológica de la facultad del lenguaje se han visto sustancialmente matizadas a la luz de los resultados experimentales derivados de dos líneas de investigación, ciertamente complementarias, de sus fundamentos moleculares y neuronales. Por un lado, los análisis individualizados de la actuación lingüística y de las características neuroanatómicas y neurofisiológicas de numerosos pacientes disfásicos, así como los experimentos llevados a cabo con objeto de determinar la actividad cerebral asociada a la realización de tareas experimentales de índole lingüística en individuos sanos (en todo lo cual han desempeñado un papel crucial las técnicas de imagen no invasivas [PET, fMRI, ERPs, EEG, MEG]), parecen sugerir que los centros neuronales encargados del procesamiento de estímulos lingüísticos distan de tener un carácter estrictamente homogéneo o estable, por cuanto (i) parecen corresponderse más bien con subcomponentes de mecanismos de computación que se emplean en el procesamiento de información de muy diversa naturaleza, antes que con sistemas autónomos encargados de la resolución de tareas lingüísticas específicas; (ii) en función de las demandas de procesamiento que imponen las características del input que es necesario interpretar o del output que es preciso generar, la actividad neuronal de índole lingüística lleva a cabo un reclutamiento recurrente de circuitos adicionales a los que se han venido considerando tradicionalmente como relacionados con el lenguaje; y (iii) la identidad y la localización anatómica de las estructuras neuronales implicadas en el procesamiento del lenguaje cambian, hasta cierto punto, (a) a lo largo del desarrollo del individuo, (b) en respuesta a los daños físicos producidos en las supuestas áreas convencionalmente asociadas al lenguaje y (c) en función de las modificaciones que tienen lugar en las condiciones ambientales (lingüísticas) en que se desenvuelve dicho individuo (para una revisión, vid⁹¹) No parece existir, por consiguiente, una correlación plenamente concluyente entre la organización funcional del cerebro y una especialización histológica correlativa, que haga corresponder de forma unívoca y exclusiva determinadas estructuras corticales y/o subcorticales, a determinadas tareas cognitivas, ni desde luego, a determinados componentes específicos del lenguaje (o de la Gramática Universal), tal como son postulados por la Lingüística. Por consiguiente, prefiere hablarse, más bien, de la existencia de un módulo lingüístico u “órgano del lenguaje” de carácter funcional, en el sentido de que lo relevante en términos neuronales no es tanto la presencia de porciones de

tejido cerebral dedicadas de modo exclusivo al procesamiento de estímulos lingüísticos (puesto que, ciertamente, es posible caracterizar algunas como tales), sino de la existencia de un programa de interconexión único (y ahora sí, específicamente lingüístico) que relaciona diversas estructuras neuronales con objeto de permitir la existencia del lenguaje.

Por otro lado, resulta también plausible la sugerencia de que el patrón inicial de organización general de estos centros neuronales encargados del procesamiento lingüístico esté prefijado desde antes del nacimiento, puesto que, a pesar de la manifiesta flexibilidad que, tal como se indicó anteriormente, caracteriza a nivel neuronal al “órgano lingüístico,” lo cierto es que el lenguaje se desarrolla y permanece como una entidad definida, reconocible y describible en el individuo adulto. Esta “anticipación en el desarrollo” o anticipación ontogenética⁹² sería posible merced a la existencia de un programa de desarrollo de carácter innato responsable de la organización histológica básica del “órgano del lenguaje.” Dentro de dicho programa cobraría necesariamente una especial relevancia un complejo mecanismo de regulación genética, que revestiría una particular importancia durante las etapas iniciales de la ontogenia cerebral y que coordinaría la proliferación, la migración y, hasta cierto punto, la especialización estructural y funcional de las neuronas que integran las regiones asociadas al lenguaje, así como la organización básica de los circuitos neuronales encargados del procesamiento lingüístico. Ahora bien, conviene tener presente que en dicho programa, y en virtud de su carácter innato, resultarían, asimismo, relevantes otros tipos de información no derivables de la experiencia, pero tampoco de naturaleza genética, en particular, (i) la de tipo epigenético; (ii) la heredada por vía materna, (iii) la que supone el contexto molecular; (iv) la generada como consecuencia del propio proceso de desarrollo (cf.⁹³); (v) la relacionada con leyes que rigen la autoorganización de los sistemas orgánicos (y que en lo que concierne específicamente al “órgano del lenguaje,” vendrían representadas por determinados principios de análisis de datos y principios de arquitectura estructural, así como determinadas restricciones al desarrollo, incluyendo principios de computación eficiente);⁹⁴ y (vi) la que suponen fenómenos como el aprendizaje social y la cultura, que también pueden considerarse como una forma de herencia relevante en el caso de ciertos fenotipos conductuales (y, desde luego, en el del lenguaje).^{95,96} Sea como fuere, lo más probable es que las instrucciones contenidas en este programa de desarrollo innato condicionen todavía de un modo excesivamente general la estructura y la actividad del “órgano del lenguaje,” en el sentido de que difícilmente den lugar a un patrón de interconexión sináptica plenamente operativo.⁹⁷ Las características citoarquitectónicas cerebrales más detalladas del “órgano del lenguaje” y la regulación precisa del tamaño y de la

distribución de las poblaciones neuronales que lo integran, así como del establecimiento del perfil exacto de los circuitos neuronales que éstas conforman, y, por consiguiente, la generación de estructuras neuronales plenamente activas, dependería de un segundo subprograma de desarrollo, esta vez de carácter eminentemente fisiológico, que resulta de la interacción que se produce entre las distintas regiones cerebrales, entre éstas y el sistema nervioso periférico, y entre ellas y el ambiente, y que se basa en último término en el efecto de la actividad sináptica sobre las células en desarrollo.

Estas dos consideraciones generales condicionan indefectiblemente los esfuerzos que se vienen haciendo desde hace tiempo por tratar de identificar los genes que forman parte del programa innato responsable del desarrollo y del funcionamiento del “órgano del lenguaje.” Tradicionalmente la búsqueda de este tipo de genes se ha llevado a cabo a partir del análisis de distintos síndromes, patologías, afecciones o enfermedades de carácter hereditario en los que, en principio, sólo el lenguaje se ve afectado. El caso más significativo es, sin lugar a dudas, el del trastorno específico del lenguaje (TEL), desde el momento en que a partir de una de sus variantes ha sido posible identificar el gen que se ha venido considerando como el “gen del lenguaje” por antonomasia. Este gen, denominado FOXP2, codifica un represor transcripcional que, a nivel del sistema nervioso central, parece intervenir en la regulación de la diferenciación neuronal necesaria para la organización y/o el funcionamiento de determinados circuitos córtico-talamo-estriatales asociados a la planificación motora, el comportamiento secuencial y el aprendizaje mediante procedimiento (para una revisión, vid.^{67,68,98}). Otro caso igualmente significativo sería el de la dislexia, por cuanto se han logrado identificar hasta el momento un total de nueve regiones cromosómicas potencialmente relacionadas con el trastorno, así como varios genes candidatos para el mismo, cuyos productos parecen participar en la regulación del crecimiento de los axones y en el control de la migración de determinados linajes neuronales (para una revisión, vid.⁹⁹). Del mismo modo, han sido también objeto de una atención preferente otros trastornos que revisten aparentemente un carácter específicamente lingüístico (en particular, el síndrome de Landau-Kleffner, la epilepsia rolándica con dispraxia verbal, el trastorno de los sonidos del habla, una forma de disfasia asociada al desarrollo, el síndrome de la delección del fragmento 22q13.3 o la tetralogía de Fallot), a partir de los cuales ha sido posible clonar determinados genes cuya mutación parece constituir un factor causal significativo del trastorno (para una revisión de la mayoría de estos trastornos, vid.¹⁰⁰).

En todo caso, la importancia que revisten los supuestos “genes del lenguaje” caracterizados a partir de este tipo de patologías se ve necesariamente matizada por dos circunstancias ciertamente relevantes.

En primer lugar, por el hecho de que no parece existir un consenso claro acerca de si este tipo de trastornos reviste realmente un carácter exclusivo desde el punto de vista lingüístico (en el sentido de que podrían verse comprometidas, asimismo, otras capacidades cognitivas y/o motoras) y, por consiguiente, de si se produce en ellos una disociación estricta a nivel fenotípico entre la cognición y el lenguaje.^{101,102} Estas reticencias se han planteado incluso en los casos en los que dicha disociación parecía más evidente, como el TEL^{103,104} o el que podría considerarse su imagen especular, el síndrome de Williams.¹⁰⁵ Una segunda circunstancia atañe a la comorbilidad que se advierte frecuentemente entre estos trastornos específicos del lenguaje (como la que se ha descrito, por ejemplo, entre el TEL y la dislexia¹⁰⁶ o entre estas dos últimas afecciones y el denominado trastorno de los sonidos del habla [SSD, en inglés speech-sound disorder]¹⁰⁷), pero, sobre todo, la que parece existir entre dichos trastornos y otros que comprometen diversos aspectos de la cognición general (como sucede, por poner el caso, entre el TEL, la dislexia y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad [TDAH]^{108,109}) y que resulta posible extender a buena parte de los trastornos neuropsiquiátricos que se detectan en la infancia y que comparten la presencia de un déficit en la capacidad de aprendizaje y de adquisición de competencias específicas (lectura, escritura, atención, lenguaje).¹¹⁰

Resulta evidente que en lo que concierne a estas dificultades para lograr separar en términos clínicos el fenotipo lingüístico (o cualquiera de sus variantes disfuncionales) de otros fenotipos cognitivos (o, asimismo, de cualquiera de sus variantes disfuncionales) no resultan ajenos problemas de índole metodológica, que cuestionan, en último término, la posibilidad de caracterizar la competencia lingüística a través del estudio de la actuación, en la que también están implicados otros sistemas cognitivos diferentes al lingüístico.¹¹¹ En todo caso, entre dichos problemas cabe destacar como más significativos los siguientes: (i) los individuos empleados en este tipo de pruebas (y, en particular, en los análisis de ligamiento y de asociación destinados a la identificación de los genes relacionados con esta clase de trastornos) se consideran afectados por el trastorno en cuestión siempre que se hace posible adscribirlos a una categoría sindrómica que resulta, en la práctica, de la homogeneización de los trastornos observados en un conjunto de individuos que manifiestan determinadas disfunciones lingüísticas;¹¹² (ii) en general, las pruebas experimentales a las que se recurre para la caracterización fenotípica de estos individuos afectados suelen implicar el reclutamiento de otros circuitos neuronales distintos a los que, en principio, se encargan del procesamiento del lenguaje;¹¹³ (iii) en general, hasta la fecha no se ha recurrido de forma sistemática a otras variables más próximas en términos biológicos a

las funciones cerebrales implicadas en el procesamiento lingüístico, es decir, a endofenotipos de índole cognitiva, neuroanatómica, neurofisiológica, endocrina o bioquímica, que proporcionan, en particular, evidencias más directas de las causas genéticas de un determinado trastorno cognitivo;¹¹⁴ (iv) las técnicas de imagen no invasivas que se emplean para el análisis in vivo de la actividad neuronal que subyace a las tareas de procesamiento lingüístico no parecen corresponderse exactamente con los diferentes componentes funcionales del lenguaje (procesamiento fonológico, sintáctico, etc.), sino fundamentalmente con una representación visual de las mismas;¹¹³ y (v), este tipo de técnicas posee actualmente una resolución insuficiente para poder determinar si existen diferentes grupos, circuitos o estructuras neuronales funcionalmente independientes dentro de lo que parecen ser áreas multifuncionales.¹¹³

Sin embargo, y más allá de estos condicionantes de carácter experimental, lo que realmente parece poner de manifiesto lo discutido anteriormente acerca de las incertidumbres que se plantean en torno al carácter exclusivamente lingüístico de las disfunciones cognitivas asociadas a los trastornos del lenguaje caracterizados hasta la fecha o acerca de la comorbilidad que parece observarse entre los trastornos en sí y entre éstos y otros trastornos de la cognición, es la inexistencia de una correlación genotipo-fenotipo exacta en el caso del lenguaje. El lenguaje (y sus disfunciones), como sucede también con otros aspectos del comportamiento (normal o disfuncional), ha de caracterizarse necesariamente como un fenotipo complejo, determinado por la interacción no lineal de diversos factores genéticos, epigenéticos y ambientales.¹¹⁵ En el caso de los trastornos lingüísticos, la complejidad de su análisis en términos genéticos se ve acentuada por diferentes circunstancias, en particular, (i) la existencia de casos de fenocopia (presencia del fenotipo afectado cuando el genotipo no lo sugiere, lo que se debe presumiblemente al efecto de determinadas condiciones ambientales); la existencia de casos de penetrancia reducida (ausencia del fenotipo afectado cuando el genotipo parece sugerirlo, de manera que dicho fenotipo sólo se manifiesta bajo determinadas condiciones ambientales); (iii) el hecho de que una misma mutación o una misma cromosómica dé lugar a un perfil lingüístico diferente en distintos individuos o en las distintas etapas del desarrollo, como sucede paradigmáticamente con la ontogenia lingüística de los afectados por el síndrome de Williams;¹¹⁶ (iv) el papel crucial que desempeñan en la aparición de los fenotipos disfuncionales los denominados alelos de riesgo, cuya caracterización resulta aún más compleja que la de los genes principales, como se ha demostrado en el caso de la clonación posicional,¹¹⁷ y que hace que el lenguaje (y sus disfunciones) deba(n) analizarse desde el punto de vista genético como un carácter cuantitativo, resultado del efecto probabilístico de múltiples genes.¹¹⁸

Puede afirmarse, en definitiva, que en el caso del lenguaje (y de sus disfunciones), como también en el de cualquier capacidad cognitiva general, la contribución de cada gen individual al fenotipo final siempre será, en líneas generales, pequeña, poco predecible y condicionada a la de multitud de otros genes, y, desde luego, al efecto que sobre los mismos ejerce el contexto molecular y ontogenético, así como el ambiente en que crece y se desenvuelve el individuo, algo que responde, en último término, a la genuina naturaleza de los primeros y a su verdadero mecanismo de actuación, en el sentido fundamental de que (i) los genes no codifican procesos, comportamientos o funciones, sino únicamente un determinado producto funcional; (ii) el producto de un gen desempeña funciones diferentes en momentos y lugares distintos del desarrollo (pleiotropismo); (iii) diferentes productos génicos intervienen en la aparición de una determinada función cognitiva (poligenismo); (iv) lo relevante en este sentido no es el número o la identidad de los genes implicados, sino el sutil equilibrio que mantienen, en un momento y en un lugar determinados, los productos que codifican; (v) la expresión de los genes, así como la actividad de los productos a los que dan lugar, se ven condicionadas indefectiblemente por el contexto molecular y ontogenético que los rodea, así como por el ambiente; (vi) los genes influyen en (y se ven influidos por) los restantes niveles de complejidad de los que integran el “órgano del lenguaje” (celular, fisiológico, funcional, macroestructural y fenotípico [lingüístico]); (vii) los productos moleculares directamente relacionados con los genes (transcriptomas, proteomas, metabolomas e interactomas) no solapan por completo con la fisiología neuronal ni, por consiguiente, con las funciones cerebrales (lingüísticas); (viii) los genes permiten que tengan lugar los procesos cognitivos relacionados con el lenguaje, pero no los determinan por completo, puesto que el propio acto lingüístico y el contexto en que se produce regulan la respuesta de todo el sistema, incluyendo la expresión de los propios genes.¹¹⁹

En atención a todo lo discutido anteriormente, cabe señalar que, del mismo modo que en lo que atañe a la estructura y al funcionamiento del “órgano del lenguaje” en términos neuronales lo realmente relevante no es tanto el hipotético carácter exclusivamente lingüístico de las estructuras encargadas del procesamiento de los estímulos de naturaleza lingüística, cuanto el programa de interconexión único que pone en contacto dichas estructuras, tampoco en lo que concierne al programa genético que interviene en el desarrollo (y hasta cierto punto en el funcionamiento) de dicho “órgano” lo más relevante debería ser la búsqueda de los genes cuya mutación dé lugar a disfunciones de carácter exclusivamente lingüístico en términos clínicos (si es que realmente existen), cuanto la determinación de la arquitectura precisa de dicho programa único de desarrollo, así como del grado (y del modo) en que éste

resulta modulado por efecto de otros tipos de información de carácter innato (y ambiental). Resulta evidente que en este empeño debe tener legítima cabida la consideración de aquellos genes identificados a partir de otros síndromes y trastornos que afectan simultáneamente al lenguaje y a otras facetas de la cognición, como son algunos de los discutidos en el presente trabajo. La principal razón que justifica el análisis de este tipo de trastornos y de las características estructurales y funcionales de los genes cuya mutación da lugar presumiblemente a los mismos es, por consiguiente, la de tratar delimitar hasta qué extremo (y en qué medida) son compartidos los programas genéticos que intervienen en la regulación del desarrollo y de la actividad de los circuitos neuronales responsables de las diferentes funciones cognitivas, incluyendo el lenguaje. Desde el momento en que los diferentes programas de este tipo no han de mantener obligatoriamente una relación jerárquica entre sí (en el sentido de que la existencia de un trastorno lingüístico tenga que derivarse necesariamente de la existencia de una disfunción de la cognición),¹²⁰ la aparición simultánea de un déficit lingüístico y de uno cognitivo como característica nuclear de un determinado trastorno cognitivo puede explicarse por la circunstancia de que el gen afectado pertenezca al mismo tiempo a dos (o más) programas de este tipo, de modo que su mutación afecta a la vez a dos (o más) módulos funcionales del cerebro. Por lo demás, la existencia, en este sentido, de una base genética parcialmente común a dos trastornos (y a dos capacidades cognitivas) diferentes explicaría en buena medida la comorbilidad que se observa a nivel fenotípico entre ambos y a la que se hizo referencia anteriormente. Y, sin embargo, este hecho no implica que el “órgano del lenguaje” no sea el resultado de un programa de desarrollo específico de carácter innato.

Conviene precisar, por último, que este tipo de ideas casa cabalmente con las propuestas más recientes que se han realizado desde el propio ámbito de la Lingüística acerca de la naturaleza última de la facultad del lenguaje. Así, en particular, tras el desarrollo del denominado Programa Minimalista, el propio Chomsky^{94,121,122} ha sugerido que el lenguaje podría ser meramente un mecanismo de enlace entre los sistemas cognitivos que se ocupan del pensamiento y los responsables de la percepción y de la motricidad, los cuales se encargarían en último término de la emisión y de la recepción de elementos simbólicos comunicables (y a los que suele aludirse habitualmente como sistemas o dispositivos “periféricos” o “externos”). El abandono de la idea del lenguaje como un dispositivo cognitivo esencialmente autónomo, basado en principios fundamentalmente irreductibles a los que rigen otros dominios de la cognición resulta especialmente relevante en relación con lo discutido en este trabajo, por cuanto contribuiría a reducir netamente la cantidad de información innata (y, por inclusión, genética) de

carácter “específicamente lingüístico” que resulta necesaria para el desarrollo y el funcionamiento del “órgano del lenguaje,”¹²³ desde el momento en que (y dejando al margen la circunstancia comentada anteriormente de que el proceso dependería también de leyes generales de organización de los sistemas biológicos y de información generada durante el propio desarrollo), gran parte de la información genética necesaria para la constitución del sistema funcional lingüístico sería la que interviene, asimismo, en el desarrollo y en el funcionamiento de los sistemas externos. Una vez más, esta circunstancia justifica (y vuelve necesaria) la consideración de trastornos cognitivos de carácter hereditario como los analizados en este trabajo a la hora de discutir la naturaleza y las implicaciones biológicas del programa genético relacionado con el “órgano del lenguaje.” Los genes caracterizados a partir de los mismos formarán parte seguramente del programa de desarrollo de otros módulos funcionales del cerebro, pero en tanto que “genes del lenguaje” habrá que considerarlos también parte del programa de desarrollo de lo que en términos chomskyanos ha venido en llamarse la facultad del lenguaje en sentido amplio (FLA), la cual abarca todos los aspectos del mismo relacionados con los contenidos que se van a expresar y a interpretar, así como con las señales empleadas en su transmisión (y que, por consiguiente, estarían a cargo de los sistemas de conceptualización y de procesamiento.¹²⁴ Este solapamiento entre el programa genético relacionado con el lenguaje y aquellos otros programas vinculados a otras capacidades cognitivas diferentes vendría a corroborar igualmente las intuiciones más recientes del propio Chomsky en el sentido de que las propiedades de la facultad del lenguaje no consistirían ya en principios relacionados exclusivamente con la producción e interpretación de unidades lingüísticas, como se ha venido sugiriendo reiteradamente (cf.^{125,126}), sino que dichas propiedades serían también características de otros sistemas cognitivos⁹⁴ o, cuando menos, podría afirmarse que la facultad del lenguaje se ajustaría a las propiedades formales de los sistemas a los que sirve como puente cognitivo,¹²⁷ lo que simplificaría evidentemente su aparición en términos ontogenéticos (y también filogenéticos).

Bibliografía

1. Skuse DH. X-linked genes and mental functioning. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: R27-R32
2. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am. J. Ment. Retard.* 1987; 92: 243-254.
3. Wilson GN, Richards CS, Katz K, Brookshire GS. Non-specific X linked mental retardation with aphasia exhibiting genetic linkage to chromosomal region Xp11. *J. Med. Genet.* 1992; 29: 629-634.
4. Vitale E, Specchia C, Devoto M, Angius A, Rong S, Rocchi M, et al. Novel X-linked mental retardation syndrome with short stature maps to Xq24. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 103: 1-8.
5. Skuse DH, James RS, Bishop DVM, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997; 387: 705-708.
6. Stayton CL, Dabovic B, Gulisano M, Gecz J, Broccoli V, Giovanazzi S, et al. Cloning and characterization of a new human Xq13 gene, encoding a putative helicase. *Hum. Molec. Genet.* 1994; 3: 1957-1964.
7. Berube NG, Smeenk CA, Picketts DJ. Cell cycle-dependent phosphorylation of the ATRX protein correlates with changes in nuclear matrix and chromatin association. *Hum. Molec. Genet.* 2000; 9: 539-547.
8. Guion-Almeida ML, Tabith A, Jr., Kokitsu-Nakata NM, Zechi RM. Smith-Fineman-Myers syndrome in apparently monozygotic twins. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 79: 205-208.
9. Villard L, Fontes M, Ades LC, Gecz J. Identification of a mutation in the XNP/ATR-X gene in a family reported as Smith-Fineman-Myers syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 91: 83-85.
10. Villard L, Lacombe D, Fontes M. A point mutation in the XNP gene, associated with an ATR-X phenotype without alpha-thalassemia. *Europ. J. Hum. Genet.* 1996; 4: 316-320.
11. Bienvenu T, Poirier K, Friocourt G, Bahi N, Beaumont D, Fauchereau F, et al. ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum. Molec. Genet.* 2002; 11: 981-991.
12. Claes S, Gu XX, Legius E, Lorenzetti E, Marynen P, Fryns JP, et al. Linkage analysis in three families with nonspecific X-linked mental retardation. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 64: 137-146.
13. Frints SGM, Froyen G, Marynen P, Willekens D, Legius E, Fryns J-P. Re-evaluation of MRX36 family after discovery of an ARX gene mutation reveals mild neurological features of Partington syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 112: 427-428.
14. Shoubridge C, Cloosterman D, Parkinson-Lawrence E, Brooks D, Gecz J. Molecular pathology of expanded polyalanine tract mutations in the Aristaless-related homeobox gene. *Genomics* 2007; 90: 59-71.
15. Miura H, Yanazawa M, Kato K, Kitamura K. Expression of a novel aristaless related homeobox gene 'Arx' in the vertebrate telencephalon, diencephalon and floor plate. *Mech. Dev.* 1997; 65: 99-109.
16. Olson EC, Walsh CA. Smooth, rough and upside-down neocortical development. *Curr. Opin. Gen. Dev.* 2002; 12: 320-327.
17. Harrison CJ, Jack EM, Allen TD, Harris R. The fragile

- X: a scanning electron microscopic study. *J. Med. Genet.* 1983; 20: 280-85.
18. Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, Riddle JE, Tran HX, Hagerman RJ. Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 64: 388-94.
 19. Lugenbeel KA, Peier AM, Carson NL, Chudley AE, Nelson DL. Intragenic loss of function mutations demonstrate the primary role of FMR1 in fragile X syndrome. *Nat. Genet.* 1995; 10: 483-485.
 20. Schrandt-Stumpel C, Gerver W-J, Meyer H, Engelen J, Mulder H, Fryns J-P. Prader-Willi-like phenotype in fragile X syndrome. *Clin. Genet.* 1994; 45: 175-180.
 21. Sobesky WE, Taylor AK, Pennington BF, Bennetto L, Porter D, Riddle J, et al. (1996) Molecular/clinical correlations in females with fragile X. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 64: 340-45.
 22. Kremer EJ, Pritchard M, Lynch M, Yu S, Holman K, Baker E, et al. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CGg)n. *Science* 1991; 252: 1711-14.
 23. Warren ST, Sherman SL. The fragile X syndrome, en CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle, eds., *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, vol. 8., New York: McGraw Hill, 2001; pp. 1257-1289.
 24. Gordenin DA, Kunkel TA, Resnick MA. Repeat expansion—all in a flap? *Nat. Genet.* 1997; 16: 116-18.
 25. Sutcliffe JS, Nelson DL, Zhang F, Pieretti M, Caskey CT, Saxe D, et al. (1992) DNA methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 397-400.
 26. Jin P, Warren ST. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 901-908.
 27. O'Donnell WT, Warren ST. A decade of molecular studies of fragile X syndrome. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002; 25: 315-38.
 28. Ashley CT, Wilkinson KD, Reines D, Warren ST. FMR1 protein: conserved RNP family domains and selective RNA binding. *Science* 1993; 262: 563-566.
 29. Lendvai B, Stern EA, Chen B, Svoboda K. Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo. *Nature* 2000; 404: 876-881.
 30. Harris KM, Kater SB. Dendritic spines: cellular specializations imparting both stability and flexibility to synaptic function. *Annu. Rev. Neurosci.* 1994; 17: 341-371.
 31. Greenough WT, Klintsova AY, Irwin SA, Galvez R, Bates KE, Weiler IJ. Synaptic regulation of protein synthesis and the fragile X protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98: 7101-7106.
 32. Huber KM, Gallagher SM, Warren ST, Bear MF. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002; 99: 7746-7750.
 33. Brown V, Jin P, Ceman S, Darnell JC, O'Donnell WT, Tenenbaum SA, et al. Microarray identification of FMRP-associated brain mRNAs and altered mRNA translational profiles in fragile X syndrome. *Cell* 2001; 107: 477-87.
 34. Huber KM, Kayser MS, Bear MF. Role for rapid dendritic protein synthesis in hippocampal mGluR-dependent long-term depression. *Science* 2000; 288: 1254-56.
 35. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat. Genet.* 1999; 23: 185-188.
 36. Wan M, Lee SSJ, Zhang X, Houwink-Manville I, Song H-R, Amir RE, et al. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65: 1520-1529.
 37. Veenstra-VanderWeele J, Cook EH. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol. Psychiatry.* 2004; 9: 819-832.
 38. Claes S, Devriendt K, D'Adamo P, Meireleire J, Raeymaekers P, Toniolo D, et al. X-linked severe mental retardation and a progressive neurological disorder in a Belgian family: clinical and genetic studies. *Clin. Genet.* 1997; 52: 155-161.
 39. Meloni I, Bruttini M, Longo I, Mari F, Rizzolio F, D'Adamo P, et al. A mutation in the Rett syndrome gene, MECP2, causes X-linked mental retardation and progressive spasticity in males. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 982-985.
 40. Gendrot C, Ronce N, Raynaud M, Ayrault A-D, Dourlens J, Castelnau P, et al. X-linked nonspecific mental retardation (MRX16) mapping to distal Xq28: linkage study and neuropsychological data in a large family. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 83: 411-418.
 41. Orrico A, Lam C-W, Galli L, Dotti MT, Hayek G, Tong S-F, et al. MECP2 mutation in male patients with nonspecific X-linked mental retardation. *FEBS Lett.* 2000; 481: 285-288.
 42. Couvert P, Bienvenu T, Aquaviva C, Poirier K, Moraine C, Gendrot C, et al. MECP2 is highly mutated in X-linked mental retardation. *Hum. Molec. Genet.* 2001; 10: 941-946.
 43. D'Esposito M, Quaderi NA, Ciccodicola A, Bruni P, Esposito T, D'Urso M, et al. Isolation, physical mapping, and Northern analysis of the X-linked human gene encoding methyl CpG-binding protein, MECP2. *Mamm. Genome* 1996; 7: 533-535.
 44. Nan X, Tate P, Li E, Bird A. DNA methylation specifies chromosomal localization of MeCP2. *Molec. Cell Biol.* 1996; 16: 414-421.
 45. Nan X, Ng H-H, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, et al. (1998) Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 1998; 393: 386-389.

46. Wan M, Zhao K, Lee SS, Francke U. MECP2 truncating mutations cause histone H4 hyperacetylation in Rett syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 1085-1092.
47. Shahbazian MD, Antalffy B, Armstrong DL, Zoghbi HY. Insight into Rett syndrome: MeCP2 levels display tissue- and cell-specific differences and correlate with neuronal maturation. *Hum. Molec. Genet.* 2002; 11: 115-124.
48. Guy J, Hendrich B, Holmes M, Martin JE, Bird A. A mouse *Mecp2*-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 27: 322-326.
49. Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, et al. Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science* 2003; 302: 885-889.
50. De Bona C, Zappella M, Hayek G, Meloni I, Vitelli F, Bruttini M, et al. Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *Europ. J. Hum. Genet.* 2000; 8: 325-330.
51. Uchino J, Suzuki M, Hoshino K, Nomura, Segawa M. Development of language in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001; 23: S233-S235.
52. Pan H, Wang Y-P, Bao X-H, Meng H-D, Zhang Y, Wu X-R, et al. MECP2 gene mutation analysis in Chinese patients with RETT syndrome. *Europ. J. Hum. Genet.* 2002; 10: 484-486.
53. Nielsen JB, Henriksen KF, Hansen C, Silahatoglu A, Schwartz M, Tommerup N. MECP2 mutations in Danish patients with Rett syndrome: high frequency of mutations but no consistent correlations with clinical severity or with the X chromosome inactivation pattern. *Europ. J. Hum. Genet.* 2001; 9: 178-184.
54. Zappella M, Meloni I, Longo I, Hayek G, Renieri A. Preserved speech variants of the Rett syndrome: molecular and clinical analysis. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 104: 14-22.
55. Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, Shahbazian M, Ashley-Koch A, Cuccaro ML, et al. Identification of MeCP2 mutation in a series of females with autistic disorder. *Pediat. Neurol.* 2003; 28: 205-211.
56. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greiwe M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 1149-1154.
57. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OLD, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 1079-1093.
58. Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, et al. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 103-107.
59. Montini E, Andolfi G, Caruso A, Buchner G, Walpole SM, Mariani M, et al. Identification and characterization of a novel serine-threonine kinase gene from the Xp22 region. *Genomics* 1998; 51: 427-433.
60. Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, Hollway G, Schwinger E, Kubart S, et al. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1401-1411.
61. Foldvary-Schaefer N, Wyllie E. Epilepsy, en G. G. Goetz, ed., *Textbook of Clinical Neurology*, Philadelphia: Saunders, 2003; p 1167.
62. Borg I, Freude K, Kubart S, Hoffmann K, Menzel C, Laccone F, et al. Disruption of Netrin G1 by a balanced chromosome translocation in a girl with Rett syndrome. *Europ. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 921-927.
63. Archer HL, Evans JC, Millar DS, Thompson PW, Kerr AM, Leonard H, et al. NTNG1 mutations are a rare cause of Rett syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2006; 140A: 691-694.
64. Nakashiba T, Ikeda T, Nishimura S, Tashiro K, Honjo T, Culotti JG, et al. (2000) Netrin-G1: a novel glycosyl phosphatidylinositol-linked mammalian netrin that is functionally divergent from classical netrins. *J. Neurosci.* 2000; 20: 6540-6550.
65. Lin F-H, Lin R, Wisniewski HM, Hwang Y-W, Grundke-Iqbal I, Healy-Louie G, et al. (1992) Detection of point mutations in codon 331 of mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 2 in Alzheimer's brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 182: 238-246.
66. Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2002; 45: 36-62.
67. Benítez-Burraco A. FOXP2: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares. *Rev. Neurol.* 2005a; 40: 671-682.
68. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6: 131-138.
69. Meerabux JM, Ohba H, Fukasawa M, Suto Y, Aoki-Suzuki M, Nakashiba T, et al. Human netrin-G1 isoforms show evidence of differential expression. *Genomics.* 2005; 86: 112-116.
70. Hlavín ML, Lemmon V. Molecular structure and functional testing of human L1CAM: an interspecies comparison. *Genomics* 1991; 11: 416-423.
71. Kobayashi M, Miura M, Asou H, Uyemura K. Molecular cloning of cell adhesion molecule L1 from human nervous tissue: a comparison of the primary sequences of L1 molecules of different origin. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1090: 238-240.
72. Kenwrick S, Watkins A, De Angelis E. Neural cell recognition molecule L1: relating biological complexi-

- ty to human disease mutations. *Hum. Molec. Genet.* 2000; 9: 879-886.
73. Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G, MacFarlane J, Stevenson R, Paterson J, et al. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nature Genet.* 1994; 7: 402-407.
 74. Fransen E, Lemmon V, Van Camp G, Vits L, Coucke P, Willems PJ. CRASH syndrome: clinical spectrum of corpus callosum hypoplasia, retardation, adducted thumbs, spastic paraparesis and hydrocephalus due to mutations in one single gene, L1. *Europ. J. Hum. Genet.* 1995; 3: 273-284.
 75. Bianchine JW, Lewis RC. The MASA syndrome: a new heritable mental retardation syndrome. *Clin. Genet.* 1974; 5: 298-306.
 76. Winter RM, Davies KE, Bell MV, Huson SM, Paterson MN. MASA syndrome: further clinical delineation and chromosomal localisation. *Hum. Genet.* 1989; 82: 367-370.
 77. Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ, Hong SE, Feng Y, Graham DA, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21: 1315-1325.
 78. Sheen VL, Jansen A, Chen MH, Parrini E, Morgan T, Ravenscroft R, et al. Filamin A mutations cause periventricular heterotopia with Ehlers-Danlos syndrome. *Neurology* 2005; 64: 254-262.
 79. Eksioglu YZ, Scheffer IE, Cardenas P, Knoll J, Di-Mario F, Ramsby G, et al. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron.* 1996; 16: 77-87.
 80. Franze A, Archidiacono N, Rocchi M, Marino M, Grimaldi G. Isolation and expression analysis of a human zinc finger gene (ZNF41) located on the short arm of the X chromosome. *Genomics* 1991; 9: 728-736.
 81. Shoichet SA, Hoffmann K, Menzel C, Trautmann U, Moser B, Hoeltzenbein M, et al. Mutation in the ZNF41 gene are associated with cognitive deficits: identification of a new candidate for X-linked mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 1341-1354.
 82. 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: 27488-27497.
 83. 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: 809-822.
 84. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001; 358: 309-314.
 85. Raefski AS, O'Neill MJ. Identification of a cluster of X-linked imprinted genes in mice. *Nature Genet.* 2005; 37: 620-624.
 86. Davies W, Isles A, Smith R, Karunadasa D, Burrmann D, Humby T, et al. Xlr3b is a new imprinted candidate for X-linked parent-of-origin effects on cognitive function in mice. *Nature Genet.* 2005; 37: 625-629.
 87. Feuk L, Kalervo A, Lipsanen-Nyman M, Skaug J, Nakabayashi K, Finucane B, et al. Absence of a paternally inherited FOXP2 gene in developmental verbal dyspraxia. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 965-972.
 88. Lorenzo G. El vacío sexual, la tautología natural y la promesa minimalista, Madrid: Antonio Machado Libros, 2006; p. 97.
 89. Chomsky NA. *Rules and Representations*, Oxford: Basil Blackwell, 1980.
 90. Chomsky NA. *Knowledge of language: its nature, origin and use*, New York: Prager, 1986.
 91. Benítez-Burraco A. Caracterización neuroanatómica y neurofisiológica del lenguaje humano. *RSEL* 2005b; 35: 461-494.
 92. Balaban E. Cognitive developmental biology: history, process and fortune's wheel. *Cognition* 2006; 101: 298-332.
 93. Oyama S. *The Ontogeny of Information. Developmental Systems and Evolution*, Durham: Duke University Press, 2000.
 94. Chomsky NA. Three Factors in Language Design. *Linguistic Inquiry* 2005; 36: 1-22.
 95. Avital E, Jablonka E. *Animal traditions. Behavioural inheritance in evolution*, Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
 96. Jablonka E, Lamb MJ. *Evolution in Four Dimensions. Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life*, Cambridge: MIT Press, 2005.
 97. Ramus F. Genes, brain, and cognition: a roadmap for the cognitive scientist. *Cognition* 2006; 101: 247-269.
 98. Marcus GF, Fisher SE. FOXP2 in focus: what can genes tell us about speech and language? *Trends Cogn. Sci.* 2003; 7: 257-262.
 99. Benítez-Burraco A. Bases moleculares de la dislexia. *Rev. Neurol.* 2007a; 45: 491-502.
 100. Benítez-Burraco A. Bases moleculares del lenguaje, en A. Nepomuceno Fernández, F. J. Salguero Lamillar, F. Soler Toscano, eds, *Bases biológicas, lingüísticas, lógicas y computacionales para la conceptualización de la mente*, Sevilla: Mergablum. Edición y Comunicación, 2004; pp. 103-104.
 101. Karmiloff-Smith A. Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends Cogn. Sci.* 1998; 2: 389-398.
 102. Hill EL. Non-specific nature of specific language impairment: a review of the literature with regard to concomitant motor impairments. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 2001; 36: 149-171.

103. Joannisse M, Seidenberg M. Specific language impairment: a deficit in grammar or processing. *Trends Cogn. Sci.* 1998; 2: 240-247.
104. Leonard LB. *Children with specific language impairment*, Boston: MIT Press, 2002.
105. Bellugi U, Lichtenberger L, Mills D, Galaburda A, Korenberg JR. Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 197-207.
106. Bishop DVM. Genetic influences on language impairment and literacy problems in child. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2001; 42: 189-198.
107. Shriberg LD, Tomblin JB, McSweeney JL. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 1999; 42: 1461-1481.
108. Purvis KL, Tannock R. Language abilities in children with attention deficit hyperactivity disorder, reading disabilities, and normal controls. *J. Abnorm. Child Psychol.* 1997; 25: 133-144.
109. Shaywitz SE. Dyslexia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 307-3012.
110. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1999; 40: 57-87.
111. Newmeyer FJ. Genetic dysphasia and linguistic theory. *J. Neurolinguistics* 1997; 10: 47-73.
112. Caramazza A, McCloskey M. The case for single patient studies. *Cogn. Neuropsychol.* 1988; 5: 517-528.
113. Kosik KS. Beyond phrenology, at last. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 234-239.
114. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav.* 2006; 5: 113-119.
115. Pigliucci M. *Phenotypic plasticity: beyond nature and nurture*, Baltimore: John Hopkins University Press, 2001
116. Paterson SJ, Brown JH, Gsödl MK, Johnson MH, Karmiloff-Smith A. Cognitive modularity and genetic disorders. *Science* 1999; 286: 2355-2357.
117. Fisher SE. Tangled webs: tracing the connections between genes and cognition. *Cognition* 2006; 101: 270-297.
118. Risch N, Merikangas KR. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273: 1516-1517.
119. Benítez-Burraco A. Genes y lenguaje. *Teorema* 2007b; 26: 37-71.
120. Marcus GF. Cognitive architecture and descent with modification. *Cognition* 2006; 101: 443-465.
121. Chomsky NA. *The Minimalist Program*, Cambridge: MIT Press, 1995.
122. Chomsky NA. Minimalist inquiries: The Framework, en R Martin, D Michaels, J Uriagereka, eds. *Step by Step. Papers in Minimalist Syntax in Honor of Howard Lasnik*, Cambridge: MIT Press, 2000; pp. 89-155.
123. Lorenzo G, Longa V. Minimizing the genes for grammar. The minimalist program as a biological framework for the study of language. *Lingua* 2003; 113: 643-657.
124. Hauser MD, Chomsky N, Fitch WT. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science* 2002; 298: 1569-1579.
125. Thornton R, Wexler K. *Principle B, Ellipsis, and Interpretation in Child Grammar*, Cambridge: MIT Press, 1999.
126. Guasti MT. *Language Acquisition. The Growth of Grammar*, Cambridge: MIT Press, 2002.
127. Longa V, Lorenzo G. What about a (really) minimalist theory of language acquisition? *Linguistics (en prensa)*.