

Genética y lenguaje

L.A. Pérez-Jurado

GENÉTICA Y LENGUAJE

Resumen. Tras haber descifrado el lenguaje de la genética se está empezado a conocer la genética del lenguaje humano. Se han caracterizado genes directamente implicados en la regulación del lenguaje. Mutaciones en FOXP2 y duplicaciones en otras regiones del cromosoma 7 causan alteraciones específicas del desarrollo del lenguaje y dispraxia orofacial. Se han identificado también diversas regiones cromosómicas que albergan genes reguladores de rasgos cuantitativos del lenguaje y de la capacidad de lectura. Es de esperar que los próximos años presencien la identificación de genes adicionales controladores de la capacidad de hablar. El estudio de la función de estos genes permitirá descifrar y comprender los procesos biológicos complejos de desarrollo y maduración del cerebro humano y sus interacciones con factores ambientales. [REV NEUROL 2005; 41 (Supl 1): S47-50]

Palabras clave. Dislexia. FOXP2. Genética. Lenguaje. Trastorno específico del lenguaje.

GENES Y FUNCIONES COGNITIVAS

El conocimiento de las bases genéticas de la conducta y la función cognitiva se está desarrollando con fuerza durante esta primera década del siglo XXI gracias, por un lado, al proyecto Genoma y a las nuevas tecnologías posgenómicas, y por otro, a los avances en los sistemas de valoración funcional neurocognitiva tanto de imagen como electrofisiológicos y de otro tipo [1]. De hecho, los mayores problemas para el éxito de los estudios encaminados a ligar genes con funciones cognitivas no atañen tanto a la genética como a los sistemas de fenotipificación. Existen claras dificultades para objetivar y cuantificar mediante evaluaciones puntuales en diferentes individuos el fenotipo cognitivo, un proceso dinámico que cambia con el tiempo. Otra dificultad radica en la ausencia de modelos animales adecuados para el estudio de dichas funciones. El lenguaje es una de esas funciones cognitivas superiores en la que los genes implicados se están conociendo desde hace poco tiempo. El éxito procede principalmente de los estudios genéticos de individuos con trastornos específicos del lenguaje bien caracterizados, corroborados en parte por los análisis de divergencia genética con otras especies en las que no existe lenguaje.

GENES Y LENGUAJE

La capacidad humana de desarrollar el lenguaje debe estar codificada, al menos en parte, en nuestro genoma. El desarrollo social y cultural tienen sin duda un papel muy importante en la aparición y mantenimiento del lenguaje, pero el hecho de que otras especies con cierta estructura social e incluso cultural no hayan desarrollado lenguaje, demuestra que hay factores genéticos determinantes que nos diferencian a los seres humanos [2]. Haciendo comparaciones con especies próximas en términos evolutivos a los seres humanos, por ejemplo con otros homínidos como los chimpancés, gorilas u orangutanes, ningún individuo de estas especies ha sido capaz de desarrollar lengua-

je a pesar de que se le haga crecer y/o adiestre de manera intensiva en el modelo cultural humano. Por el contrario, las personas con privación de estímulos sensoriales y/o culturales, como quienes padecen sordera congénita o han crecido sin contacto con otros seres humanos, pueden de manera espontánea crear sistemas de signos con todo el contenido y estructura similar a las frases del lenguaje verbal. Es evidente que existen muchas diferencias morfológicas (anatómicas y funcionales) genéticamente determinadas entre los humanos y otras especies que condicionan una forma específica de la laringe y la boca, facilitando nuestra capacidad de habla [2]. Además, diversos trastornos genéticos en forma de síndromes cromosómicos o monogénicos, asociados o no a retraso mental global, afectan la capacidad de lenguaje.

TRASTORNO ESPECÍFICO DEL LENGUAJE (TEL)

Se trata de un trastorno del desarrollo que se manifiesta por un retraso importante en la aparición de lenguaje expresivo junto con escasas habilidades de lenguaje receptivo, en ausencia de causas conocidas como problemas auditivos, déficit neurológicos o falta de oportunidad de aprendizaje (MIM 602081). Para que pueda realizarse el diagnóstico de TEL, este patrón de desarrollo lento del lenguaje hablado debe persistir durante los años preescolares sin que existan problemas auditivos asociados ni trastornos globales del desarrollo, incluidos los trastornos del espectro autista. Los TEL tienen una prevalencia aproximada del 6-7% en la edad preescolar y se asocian en etapas posteriores a dificultades para aprender a leer. La existencia de una mayor concordancia en gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, así como la agregación en familias, indican que existe una herencia del trastorno muy alta. Teniendo en cuenta que el área afectada es casi exclusivamente la comunicación oral, la identificación de los genes mutados en personas con TEL puede permitir esclarecer las bases biológicas del lenguaje.

FOXP2 (FORKHEAD BOX P2)

Uno de los avances más importantes en la genética del lenguaje se ha logrado tras hallazgo de una familia (familia KE), en la que un trastorno grave del lenguaje presentaba una segregación mendeliana autosómica dominante. En la descripción inicial de esta familia, se propuso que los miembros afectados tenían un

Aceptado: 13.06.05.

Unidad de Genética. Universitat Pompeu Fabra y Hospital del Mar. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Luis Alberto Pérez Jurado. Unidad de Genética. Universitat Pompeu Fabra. Doctor Aiguader, 80. E-08003 Barcelona. E-mail: luis.perez@upf.edu

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

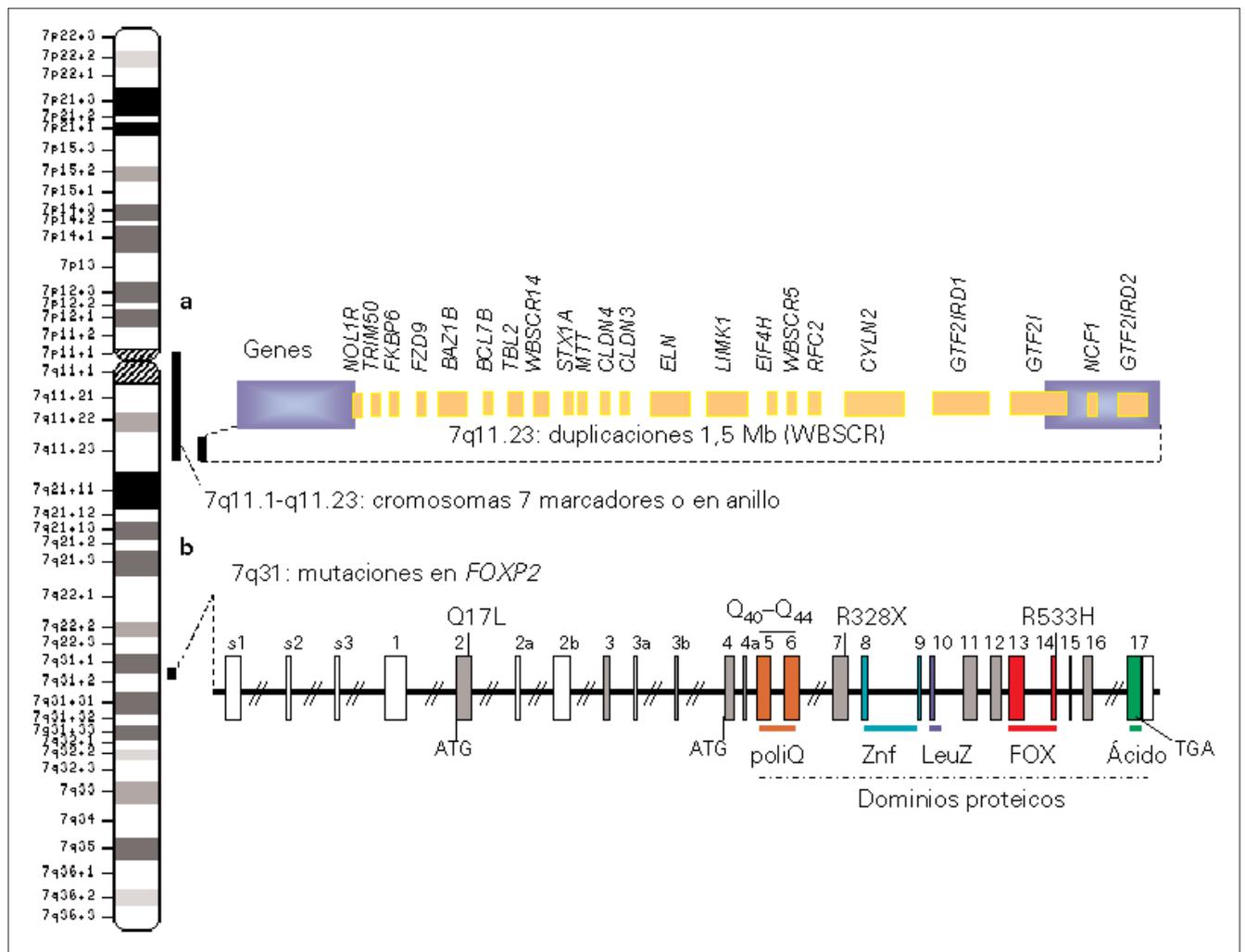


Figura. Bases moleculares conocidas en algunos pacientes con trastorno específico del lenguaje (TEL) y dispraxia orofacial, afectando a genes en el cromosoma 7 sensibles a dosis. a) La duplicación de la región 7q11.23 incluye el total de genes que se delecionan en el síndrome de Williams (WBSCR), representados por rectángulos más claros, los cuales están flanqueados por una gran duplicación segmentaria, representada por rectángulos más oscuros. La región WBSCR se incluye en los cromosomas 7 marcadores y en anillo, también asociados a TEL; b) *FOXP2*, cuya estructura genómica se representa, es el único gen conocido en el que determinadas mutaciones puntuales (posicionadas sobre cada uno de los exones correspondientes), que alteran dominios funcionales específicos (representados en tonos diferentes), causan TEL.

trastorno específico de la gramática. Sin embargo, mediante evaluaciones neuropsicológicas detalladas del funcionamiento verbal y no verbal, se observó que el defecto en realidad era una dispraxia oromotora, junto con dificultades en la percepción, producción y tiempo de las acciones secuenciales verbales y no verbales [3]. La dispraxia orofacial causa un control anormal de la motricidad fina orofacial que afecta a la producción del lenguaje, pero también a la coordinación de otros movimientos finos de la hemicara inferior, lo que se manifiesta en dificultades para estornudar o toser.

Estudios de ligamiento genético con marcadores del genoma pusieron en evidencia que todas las personas afectadas en la familia KE habían heredado la misma región cromosómica 7q31, donde debía residir el gen afectado [3]. No obstante, se precisó la identificación de otro paciente no relacionado con un fenotipo muy similar, en el que el cariotipo mostró una traslocación balanceada con uno de los puntos de rotura situados en 7q31. Se identificó *FOXP2* al estar truncado por dicho punto de rotura cromosómica en la traslocación balanceada. De manera sub-

siguiente, se identificó la mutación causante del cuadro en los afectados de la familia KE. El cambio puntual en la secuencia de nucleótidos produce un cambio aminoacídico, R553H, que afecta a un residuo completamente conservado en todas las especies desde levadura a humanos [3]. Este cambio está situado en el tercer lazo del dominio FOX de interacción directa con el ADN, por lo que es muy probable que tenga una repercusión funcional significativa (Figura).

Recientemente se han identificado otras alteraciones del mismo gen en individuos con TEL. En otra familia con dos hermanos afectados con dispraxia verbal, se ha identificado una mutación sin sentido (R328X) que origina una proteína truncada carente de los dominios funcionales [4]. Además se han identificado otras variantes en la secuencia codificante de *FOXP2*, aunque sólo en una minoría de los pacientes analizados (Fig.1). Esto demuestra que *FOXP2* es un gen fundamental para el desarrollo del lenguaje, pero no el único.

Se sabe todavía relativamente poco de la función de *FOXP2*. El gen se expresa de manera ubicua como un transcrito de 6,5 kb,

si bien con mayor intensidad en cerebro fetal. Codifica una proteína que contiene varios dominios funcionales predecibles, como un tracto de poliglutaminas (poliQ), un dominio de dedos de cinc (Znf), una cremallera de leucinas (LeuZ), un dominio de cabeza de tenedor (*forkhead box*-FOX) de unión a ADN y un dominio final ácido [5] (Figura). Las proteínas con dominios FOX parecen actuar como factores de transcripción, modulando la activación de otros genes mediante su unión directa con el ADN.

El gen *FOXP2* está muy conservado. El gen humano codifica una proteína que presenta sólo tres cambios aminoacídicos con respecto al gen ortólogo de ratón y sólo dos diferencias respecto al ortólogo en chimpancé, gorila y macaco [6]. El cambio específico de humanos en la posición 325 crea una diana potencial de fosforilación por la proteína cinasa C, junto con un cambio menor de la estructura secundaria que se ha propuesto, puede tener gran relevancia funcional relacionada con facilitar los movimientos orales finos. El patrón de cambios de *FOXP2* sugiere que ha sido objeto de selección durante la evolución humana reciente [6].

DUPLICACIÓN 7q11.23 Y TRASTORNO GRAVE DEL LENGUAJE EXPRESIVO

Más recientemente, se ha identificado un paciente con una duplicación submicroscópica en la región 7q11.23. La duplicación, producida *de novo* en el cromosoma heredado de su madre, es exactamente la recíproca de la delección que causa el síndrome de Williams-Beuren [7]. El fenotipo del paciente con la duplicación consiste en una apraxia grave del desarrollo del lenguaje, muy similar a los pacientes con mutaciones en *FOXP2*. Este fenotipo curiosamente contrasta con la capacidad normal de articulación y lenguaje relativamente fluido de las personas con síndrome de Williams-Beuren. Teniendo en cuenta que otros pacientes con duplicaciones más grandes de la región 7q11 (por cromosomas supernumerarios en anillo) presentan de manera consistente un retraso en el lenguaje expresivo y problemas de articulación, es lógico proponer que algún o algunos genes de la región crítica (1,55 Mb) son muy sensibles a dosis y la alteración de esta dosis puede influenciar la habilidad lingüística. La región contiene 27 genes y todavía se desconoce cuál o cuáles de ellos están implicados en los procesos del lenguaje (Figura). No obstante, en el extremo más telomérico de la región se localizan tres genes relacionados (*GTF2I*, *GTF2IRD1* y *GTF2IRD2*), que codifican factores reguladores de la transcripción. Estos genes son probablemente los responsables del fenotipo neurocognitivo del síndrome de Williams-Beuren causado por delección, por lo que parece tener sentido proponerlos como candidatos al trastorno del lenguaje cuando están duplicados.

Tanto la duplicación como *FOXP2* se encuentran en el cromosoma 7, que alberga por tanto los primeros genes identificados en la regulación del lenguaje (Figura). Curiosamente, el cromosoma 7 presenta varias regiones que sufren impronta genómica, algunas próximas a las regiones mencionadas que albergan genes de TEL. Aunque todavía especulativo, es posible que alteraciones en la regulación de la impronta puedan afectar al desarrollo del lenguaje en los seres humanos.

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN Y LIGAMIENTO

A pesar de que existen algunos casos de TEL debidos a alteraciones monogénicas heredables con un patrón de herencia men-

deliano como los citados anteriormente, la mayoría de ellos se suponen de causa multifactorial, implicando interacciones entre varios *loci* genéticos y factores ambientales que confieren una susceptibilidad específica a cada individuo. En este sentido, un consorcio internacional para el estudio de la genética del lenguaje ha realizado estudios de asociación caso/control y estudios de ligamiento con marcadores de todo el genoma para identificar genes o regiones de efectos cuantitativos sobre el lenguaje (QTL). De esa manera se han identificado varias regiones con resultados significativos, fundamentalmente una en el cromosoma 16q, denominada SLI1 (*Specific Language Impairment-1*) y otra en 19q, SLI2. Existe probablemente un tercer *locus* en 13q21, identificado mediante ligamiento clásico en cinco familias canadienses de origen céltico. Además, los estudios de asociación también implican a la región de *FOXP2* en 7q31 como responsable en parte del TEL multifactorial [8].

DISLEXIA DEL DESARROLLO

La dislexia es la dificultad específica para la lectura. Se trata del problema de aprendizaje más común en la infancia que, en muchos casos, se asocia también a dificultades con el lenguaje. Existen suficientes evidencias para afirmar que la dislexia es también un trastorno neurológico de base genética, procedentes de los estudios de concordancia en gemelos y de los datos de agregación familiar. El trastorno es muy probablemente heterogéneo, con múltiples genes y factores ambientales implicados. Es probable que alguno de los genes implicados en la dislexia participe también en la regulación del lenguaje y cause fenotipos parecidos al TEL.

Por estudios de ligamiento y de asociación en familias y casos y controles se han determinado un total de nueve *loci* que deberían albergar genes responsables de dislexia, *DYX1* a *DYX9*. El primero de los *loci* se identificó hace más de 20 años en un trabajo pionero en el que se utilizaron heteromorfismos cromosómicos detectables citogenéticamente para hacer estudios de ligamiento en familias [9]. Al menos uno de los genes candidatos en el *locus* de *DYX1* en 15q21 (*DYX1C1*) se ha identificado recientemente al estar interrumpido por una traslocación recíproca balanceada [10]. Esta disrupción del gen por la traslocación cosegregaba con el fenotipo de dislexia de forma autosómica dominante en una familia, implicando que la alteración del gen es suficiente para causar el fenotipo. Además, dos cambios diferentes en la secuencia de *DYX1C1*, uno que afecta a la secuencia de inicio de la traducción y otro que produce un codón de parada prematuro, se asocian a un mayor riesgo de dislexia, tanto solos como en combinación. *DYX1C1* se expresa en varios tejidos, incluido el cerebro, y codifica una proteína de función nuclear que abunda especialmente en una fracción de neuronas corticales y células de la glía en la sustancia blanca [10].

CONCLUSIÓN

Tras más de 50 años descifrando el lenguaje de la genética, se ha empezado a revertir la situación para poder estudiar la genética del lenguaje. Es obvio que los avances reseñados en esta revisión son todavía insuficientes, pero han abierto las primeras puertas. Como hemos visto, ya se han caracterizado genes directamente implicados tanto en la regulación del lenguaje como en el desarrollo de la lectura, y se han identificado diversas regiones genómicas adicionales que controlan rasgos cuantitati-

vos. Una vez abierto el camino, es de esperar que se puedan aislar más fácilmente otros genes, bien mediante aproximaciones estratégicas similares, bien mediante la identificación de otras moléculas con las que interactúan las proteínas ya conocidas. El

estudio de la función de estos genes permitirá descifrar y comprender los procesos biológicos complejos de desarrollo y maduración del cerebro humano y sus interacciones con factores ambientales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinker S. Talk of genetics and vice versa. *Nature* 2001; 413: 465-6.
2. Fitch WT. The evolution of speech: a comparative review. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 258-67.
3. Lai CSL, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A fork-head-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 2001; 413: 519-23.
4. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe AM, Lai CSL, Vernes SC, et al. Identification of *FOXP2* truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1074-80.
5. Marcus GF, Fisher SE. *FOXP2* in focus: what can genes tell us about speech and language. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 257-62.
6. Enard W, Przeworki 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.
7. Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, Seo EJ, Del Campo M, Bamforth S, et al. Duplication of the commonly deleted Williams-Beuren syndrome region causes severe expressive language delay. *N Engl J Med* 2005 [in press].
8. O'Brien EK, Zhang X, Nishimura C, Tomblin JB, Murray JC. Association of specific language impairment (SLI) to the region of 7q31. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1536-43.
9. Smith SD, Kimberling WJ, Pennington BF, Lubs HA. Specific reading disability: identification of an inherited form through linkage analysis. *Science* 1983; 219: 1345-7.
10. Taipale M, Kaminen N, Nopola-Hemmi J, Haltia T, Myllyluoma B, Lyytinen H, et al. A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11553-8.

GENETICS AND LANGUAGE

Summary. *Following the deciphering of the language of genetics, we are at the point of starting to understand the genetics of human language. Genes and genomic regions directly involved in the regulation of language have been characterized. Mutations in FOXP2 and duplications in other chromosome 7 regions are associated with specific language impairment and oral dyspraxia. Other genomic regions harboring genes that regulate quantitative traits of language and reading abilities have been identified. It is expected that additional genes that control human speech capabilities will be identified soon. The functional study of these genes will allow us to unravel and understand the complex biological processes of brain development and maturation, and their interaction with the environment. [REV NEUROL 2005; 41 (Supl 1): S47-50]*

Key words. *Dyslexia. FOXP2. Genetics. Language. Specific language impairment.*