

El lenguaje y el genoma humano: nociones básicas para los especialistas en fonoaudiología

Antonio Hernández Fernández¹
Claudia De Barros Camargo²

Resumen: *El Proyecto Genoma Humano ha proporcionado las primeras aportaciones al conocimiento de las bases biológicas de la conducta humana, y quizás representa el nacimiento de una nueva disciplina científica: la genética cognitiva. En los últimos años se han identificado numerosos genes que parecen estar directamente implicados en el origen biológico de lenguaje humano, así como en algunas de sus patologías; pero es necesario determinar hasta qué punto estos genes influyen en el desarrollo del lenguaje o la cognición, y qué mecanismos hacen que una alteración de estos genes dé lugar a una patología. No se debe entender el tema desde el punto un punto de vista reduccionista, "un gen, un carácter", ya que, el lenguaje al igual que la mayoría de la manifestaciones fenotípicas son el resultado de un genotipo y el ambiente en el que se desarrollan (carácter multifactorial).*

Palabras clave: *Genoma, Lenguaje, Cognición, Logopedia, Fonoaudiología, Evolución.*

Abstract: *The Human Genome Project has provided the first contributions to the knowledge of the biological bases of human behavior, and perhaps represents the birth of a new scientific discipline: cognitive genetics. In recent years we have identified several genes that appear to be directly involved in the biological origin of human language, as well as some of its pathologies, but it is necessary to determine how these genes influence language development or cognition, and what mechanisms cause an alteration of these genes give rise to a pathology. Do not understand the subject from the reductionist point of view, "one gene, one character" because, as the language most of the phenotypic manifestations are the result of genotype and environment in which develop (multifactorial).*

Keywords: *Genome, Language, Cognition, Speech therapy, Evolution.*

1. Universidad de Jaén, España.

2. FASIP- Faculdade de SINOP- MT, Brasil.

Recepción: 22/09/2011, Aprobación: 06/10/2011.

INTRODUCCIÓN

Existe todo un abanico de opiniones con respecto a las bases biológicas de la conducta humana, desde los que piensan, como decía tajantemente Ortega y Gasset, que el ser humano no tiene naturaleza y todo en él es cultura, hasta los convencidos de un determinismo genético estricto de la personalidad, llegando casi hasta la ecuación "un gen, un rasgo del carácter". Entre medias se encuentran los que imaginan que los genes establecen predisposiciones muy generales, amplias avenidas que recorreremos en nuestra infancia y a lo largo de las cuales se va formando la mente del adulto en diálogo constante con el ambiente cultural en el que se produce el desarrollo.

El Proyecto Genoma Humano ha proporcionado las primeras aportaciones al conocimiento de las bases biológicas del comportamiento. Y también representa quizás el nacimiento de una nueva disciplina científica: la genética cognitiva.

El proyecto genoma humano, es el mayor proyecto coordinado internacionalmente en la historia de la Biología. Se propone determinar la secuencia completa del genoma humano, unos de 3.000 millones de pares de bases, localizando con exactitud los 30.000 genes aproximadamente y el resto del material hereditario de nuestra especie, responsables de las instrucciones genéticas de lo que somos desde el punto de vista biológico. El proyecto despegó en 1990, y se estimaba que se necesitarían unos 15 años para finalizarlo. El primer borrador fue publicado en el 26 de junio de 2000, y el 14 de abril de 2003 (coincidiendo con el 50 aniversario del descubrimiento del ADN) se dio por finalizado el Proyecto Genoma Humano. La secuencia final obtenida representa el 99 % de las regiones

codificantes. Estas partes del genoma que aún no se han podido secuenciar contienen estructuras poco comunes, y deberán aguardar el desarrollo de nuevas tecnologías para poder ser totalmente secuenciadas. Gracias al proyecto se han identificado más de 1400 genes involucrados en diferentes patologías. Algunos de estos genes secuenciados parecen guardar la clave del origen y evolución del habla, e incluso ser responsables de algunos de los trastornos del lenguaje.

La posibilidad, planteada ya por Chomsky, de que el lenguaje humano esté codificado genéticamente, se ha venido discutiendo casi exclusivamente desde un punto de vista lingüístico, haciendo uso de datos procedentes, por lo general, del análisis de las lenguas naturales y de su proceso de adquisición. Entre los fenómenos lingüísticos más significativos aducidos en este sentido pueden citarse:

- en primer lugar, la consecución recurrente de una capacidad lingüística plena durante la ontogenia a pesar de la pobreza de estímulos lingüísticos que caracteriza al ambiente que rodea al niño durante su desarrollo;
- en segundo lugar, la existencia de un mismo patrón de emergencia del lenguaje durante dicho desarrollo ontogenético, que hace que todos los seres humanos lleven a cabo una categorización muy semejante de su entorno lingüístico, a pesar de la gran variabilidad que existe en los parámetros que definen la experiencia lingüística a la que se expone el individuo durante el crecimiento (Anderson y Lightfoot, 2000);

- en tercer lugar, la acusada semejanza que la lingüística descriptiva ha advertido entre todas las lenguas del mundo, que parece sugerir que el diseño de la gramática es casi universal;
- en cuarto lugar, la marcada similitud que existe entre lenguajes humanos que superficialmente parecen muy distintos, como las lenguas habladas y las sígnicas, que presentan, sin embargo, acusadas semejanzas en su organización, ontogénesis y control neuronal (Anderson, 1993);
- en quinto lugar, la independencia que se observa entre la función del lenguaje y la estructura gramatical (en contra de las tesis funcionalistas);
- en sexto lugar, el recurrente proceso de criollización en que parecen derivar todas las lenguas de contacto cuando son empleadas como estímulo lingüístico durante el desarrollo de una nueva generación de hablantes (Bickerton, 1999).

Consecuentemente, según la hipótesis del innatismo, el conocimiento del lenguaje en el individuo adulto puede y debe ser caracterizado con independencia de su uso y de los factores sociales y pragmáticos que modulan dicho uso (Newmeyer, 1997).

Ahora bien, ¿qué significa exactamente en términos biológicos que el lenguaje tiene un carácter innato? Implica proponer que el lenguaje o algunos aspectos del mismo, se hallan codificados genéticamente, esto es, que son el resultado

de la actividad coordinada de diversos productos bioquímicos sintetizados a partir de la información contenida en las secuencias de ADN que denominamos genes. Pero, asimismo, aquella implicación supone que debería ser plausible plantear un análisis del procesamiento lingüístico mediante la metodología de la genómica funcional, esto es, caracterizándolo a través del estudio de los cambios en el patrón de activación génica que se produce en los centros cerebrales asociados al lenguaje conforme el organismo se desarrolla y/o responde a las alteraciones producidas en su ambiente lingüístico.

La definición clásica de “gen del lenguaje” es la propuesta por Pinker (2001: 352-353), para quien dichos genes se tratarían de “secuencias de ADN que codifican proteínas o desencadenan la transcripción de otras proteínas, en determinados momentos y lugares del cerebro, que guían, fijan o atraen neuronas hacia aquellos circuitos que, una vez producido el ajuste sináptico que tiene lugar con el aprendizaje, intervienen en la solución de problemas gramaticales”.

Actualmente se empieza a tener una idea bastante aproximada de cómo se produce en términos moleculares el proceso de regulación del desarrollo de los centros nerviosos, aunque no se sabe mucho sobre los genes específicamente involucrados en la evolución programada de las estructuras cerebrales que permiten tareas cognitivas específicas (y el lenguaje no es una excepción). Por otra parte, se calcula que más del 50% de los genes existentes en el genoma humano estarían involucrados en el desarrollo, el funcionamiento y la plasticidad del sistema nervioso central (Winterer y Goldman, 2003; Goldberg y

Weinberger, 2004), lo que supondría entre 15.000 y 20.000 genes codificantes (que se traducirían a proteínas).

Los genes del lenguaje

En términos generales, puede considerarse que existen dos líneas metodológicas de aproximación a la identificación y la caracterización de los genes del lenguaje.

Por un lado, resulta evidente que los **factores genéricos responsables de la conformación de las macroestructuras cerebrales** constituyen un requisito previo para la aparición del lenguaje, tanto desde el punto de vista ontogenético, como filogenético. Entre estos tienen un especial interés:

- genes responsables de la proliferación neuronal, como ASPM (Bond et al., 2002) o MCPH1 (Jackson et al., 2002),
- genes implicados en la migración neuronal, como es el caso de Lis1, 14-3-3epsilon, ARX, RELN, VLDLR, ApoER2, Dab-1, DCX o LS1, cuya mutación ocasiona un amplio número de patologías caracterizadas por lisencefalías, y/o paquigirias, que originan trastornos cognitivos que comprometen al lenguaje.
- genes que codifican factores transcripcionales, que son proteínas encargadas de la regulación de la expresión de otros genes, como sucede con MECP2, que codifica un represor transcripcional que permite mantener o estabilizar a la neurona madura y cuya mutación provoca que hacia los 6-18 meses tenga lugar una regresión del programa de interconexión neuronal que se traduce en una regresión

concomitante del desarrollo (el denominado síndrome de Rett), que incluye una detención completa de la ontogenia lingüística normal (Uchino et al., 2001).

- genes que intervienen en la regulación de los procesos de crecimiento axonal, de establecimiento del patrón de conexión dendrítico y de la mielinización axónica. Muchos de estos genes son responsables de la síntesis de diversos factores de crecimiento o quimiotácticos, como las proteínas Slit, las netrinas, las semaforinas y las efrinas, pero también codifican proteínas que participan en la ruta de transducción de señales hacia el interior celular.
- genes que controlan la actividad sinaptogénica, la regresión y consolidación del número de conexiones interneuronales, que prosigue tras el nacimiento siguiendo un patrón que varía en las distintas regiones cerebrales y que incluye además fenómenos de regresión celular, como la muerte celular programada, que también estarían sujetos a un programa de regulación genética.

También tienen interés los **genes implicados en la organización funcional del sistema nervioso central**, encargados de la modulación del programa genético intrínseco de desarrollo mediante la comunicación intercelular y a través de la propia actividad neuronal. Estos genes pertenecen al grupo de los denominados tempranos inmediatos (IEGs), que también están implicados en el mecanismo de la plasticidad neuronal. Hay que tener en cuenta que desde el punto de vista molecular este complejo proceso incluye no sólo la modulación de la intensidad de las sinapsis y cambios en la conductancia iónica axonal y en la activación de rutas de transducción de señales que

se encuentran en la base de la propia sinapsis, sino igualmente la modificación de las concentraciones de determinados compuestos independientes de la actividad neuronal y de diversos factores de crecimiento. Se ha definido una plasticidad neuronal a corto plazo, que descansa en la modificación postraduccional del acervo proteínico de la célula postsináptica, pero también existe una plasticidad a largo plazo, que implica la síntesis de nuevos ARNm, proteínas y, por tanto, la expresión de nuevos genes (Goelet et al., 1986). El sistema mejor caracterizado es el glutaminérgico, donde la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA), que detecta el incremento de la transmisión sináptica resultante de estimulaciones recurrentes, produce modificaciones a corto y largo plazo en la célula postsináptica. En la base molecular de la plasticidad neuronal se encuentran también otros sistemas de neurotransmisión, implicados en la comunicación intercelular, como el sistema colinérgico, que parece actuar con el sistema del NMDA en la morfogénesis cortical, y el acetilcolinérgico, que participaría en la formación y el mantenimiento de las nuevas sinapsis (Hernández-Muela et al., 2004). Es evidente que el hecho de que las mutaciones que han afectado a algunos de los genes que integran este complejo entramado regulador hayan sido objeto de una selección positiva a lo largo del linaje evolutivo de los primates confiere a dichos genes una relevancia especial en lo concerniente al origen y desarrollo del lenguaje. En particular, se cree que la evolución reciente de algunos de los genes implicados en la neurogénesis y en la migración neuronal ha sido la causa de las transformaciones cerebrales más significativas que se han producido a lo largo de aquella línea evolutiva, como es el caso del incremento del volumen cerebral, la aparición de la lateralización y la remodelación de la organización anatómica de las estructuras cerebrales, con objeto

de alcanzar la moderna arquitectura cerebral y la especialización funcional actualmente existente en la especie humana (Benítez-Burraco, 2004).

En este contexto se entiende el interés que existe por genes como ASPM, que interviene en el mantenimiento de un patrón de división simétrico de los precursores neuronales y cuya mutación reduce el volumen cerebral a un tamaño aproximado al de las especies de primates vivas más cercanas al hombre (Woods, 2004); este gen ha sido objeto de una selección positiva reciente (Bond et al., 2002), de ahí que se haya especulado con la posibilidad de que su mutación pudiera correlacionarse con alguna de las fases de aceleración de la expansión cerebral coincidentes con el surgimiento del género *Homo* y con la aparición simultánea en Europa y África de las especies más evolucionadas de este género, *H. neanderthalensis* y el *H. sapiens* (Cela Conde y Ayala, 2001: 503-507; Arsuaga, 2002: 59-88). Algo semejante habría sucedido con el gen MCPH1, cuyo elevado polimorfismo parece explicarse por la ocurrencia de una selección positiva reciente; la modificación que la secuencia de este gen, que podría estar involucrado en la regulación del ciclo celular o en la reparación del ADN (Jackson et al., 2002).

En lo que se refiere a la lateralización funcional del cerebro, existe una correlación positiva entre la habilidad verbal general y la precocidad del desarrollo del lenguaje, y el grado de lateralización en el manejo de la mano y, en general, entre la lateralización y las habilidades cognitivas, incluyendo el lenguaje (Leask y Crow, 2001), de ahí el interés particular por el gen de la protocadherina XY (Blanco et al., 2000), que ha sufrido una importante remodelación en tiempos evolutivos

recientes y que, codifica una proteína que interacciona con diversos componentes citoplasmáticos implicados en la regulación de la plasticidad sináptica y la organización citológica del córtex cerebral. Otros candidatos interesantes son los genes implicados en el metabolismo cerebral, incluyendo aquellos que codifican diversos componentes de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, muchos de los cuales, como algunos de los que codifican subunidades de los complejos III y IV o el propio citocromo c, han sufrido una rápida modificación durante la evolución de los primates antropoides, con objeto de satisfacer el incremento de la demanda de energía por parte del neocórtex en expansión, necesario para sostener metabólicamente las nuevas tareas cognitivas superiores (entre ellas el lenguaje) (Grossman et al. 2001). Son también importantes los genes que regulan la homeostasis de los neurotransmisores, como sucede con el gen *GLUD2*, que codifica una glutamato deshidrogenasa responsable de la degradación del glutamato cerebral y que habría surgido justo antes de la emergencia de los primates a partir de la retrotranscripción e inserción posterior en el genoma del ARNm correspondiente al gen *GLUD1*, que codifica la glutamato deshidrogenasa que presentan el resto de los mamíferos; la remodelación de la secuencia de la proteína *GLUD2* habría permitido optimizar su actividad catalítica en el tejido cerebral (Burki y Kaessmann, 2004).

Para localizar más genes implicados en la aparición del lenguaje se pueden emplear, desde el punto de vista genético, varias estrategias metodológicas. La **clonación comparativa** se busca identificar los genes humanos homólogos a aquellos cuya mutación en animales dé lugar a alteraciones neurológicas y a trastornos cognitivos parecidos a los estudiados

(fenotípicamente) en el hombre. En la **clonación funcional** se parte generalmente de la caracterización bioquímica de un determinado compuesto biológico, cuya presencia o cuya acumulación o degradación anormales suele encontrarse en la base del trastorno (lingüístico) y cuya ruta biosintética o catabólica se conoce a nivel bioquímico y/o genético (normalmente en otros organismos). Numerosas afecciones comprometen en distinto grado el lenguaje (junto con otras capacidades cognitivas), como sucede con las relacionadas con el metabolismo de los azúcares (fundamentalmente de la galactosa, los mucopolisacáridos y los ácidos siálicos), la creatina, los lípidos o los aminoácidos. También suelen dar lugar a una disfunción del lenguaje trastornos metabólicos como la sulfocisteinuria, los que atañen a la hormona tiroidea o los que implican a enzimas mitocondriales. Algunos ejemplos de genes caracterizados mediante esta aproximación son:

- el gen SLC6A8, que codifica un transportador de creatina-fosfocreatina, y cuya mutación provoca la ausencia de creatina en el cerebro y un retraso mental, que frecuentemente, va asociado a problemas articulatorios y lingüísticos; o la glutaril-CoA deshidrogenasa mitocondrial, cuya deficiencia da lugar a una gliosis y a una pérdida neuronal en los ganglios basales, y una atrofia del lóbulo temporal, ambas regiones implicadas en el lenguaje.
- el gen SLC17A5, cuya mutación da lugar a una regresión cerebelosa que provoca una pérdida completa del lenguaje en la edad adulta, asociada a una disminución muy evidente del nivel de inteligencia;

- el gen Q188R, cuya mutación va asociada, entre otros síntomas, a una dispraxia verbal;

La **clonación posicional** la metodología más productiva a la hora de aislar y caracterizar aquellos genes de los que se desconoce tanto su secuencia, como la actividad biológica de la proteína que codifican, pero que se sospecha que están relacionados con el lenguaje. Esta estrategia busca asociar físicamente una determinada región cromosómica, a un fenotipo concreto; por ejemplo, un trastorno lingüístico asociado a una patología en la que sólo el lenguaje se vea afectado, y cuyo carácter genético se haya determinado por métodos clásicos.

La clonación posicional exige una caracterización fenotípica (manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente) exacta de las distintas disfunciones del lenguaje, capaz de discriminar aquellas afecciones que comprometen únicamente a determinados componentes del lenguaje y/o a su proceso de adquisición, frente a aquellas que incluyen también otros trastornos cognitivos. Aquí surge un problema debido a la falta de consenso acerca de la naturaleza biológica del lenguaje humano, acerca de los rasgos fenotípicos que deberían ser objeto de un análisis genético, y acerca de la posibilidad de lograr una separación real del fenotipo lingüístico de otras manifestaciones fenotípicas cognitivas.

Hasta la fecha se han caracterizado diversos trastornos, patologías o síndromes hereditarios en los que desde un punto de vista fenotípico sólo el lenguaje se ve afectado. El trastorno específico del lenguaje (TEL), sería, la más significativa de estas patologías y se ha descrito como un síndrome que se considera presente en aquellos niños que manifiestan un desarrollo

ontogenético lingüístico anormal, sin que exista para ello una causa aparente de orden no lingüístico, como una disfunción neurológica, un retraso mental o cognitivo general, un problema auditivo o una exposición inadecuada o insuficiente a estímulos lingüísticos. El TEL parece deberse a la asociación de dos déficits diferentes:

- uno, que afectaría a la memoria fonológica a corto plazo, que determina la tasa de adquisición léxica y, posiblemente, también la sintáctica, y que tiene una base genética muy significativa;
- y un segundo componente, que se correspondería con un déficit en la capacidad de resolución temporal y que compromete la discriminación de estímulos breves o muy próximos, por lo que afectaría fundamentalmente a la percepción y, en último término, a la capacidad de decodificación.

Aunque se han identificado diversos QTLs (loci asociados a caracteres cuantitativos) presumiblemente implicados en distintas variantes del TEL (localizados en 2p22, 13q21, 16q24, 17q23 y 19q13), seguramente como consecuencia del hecho de que el TEL (o algunas de sus variantes) sea el resultado del efecto acumulativo de un mayor número de genes de menor importancia (Bishop, 2001), los resultados más relevantes corresponden a aquellas variantes causadas por el efecto de un pequeño número de genes principales, como ocurre con la debida a la mutación del gen **FOXP2**.

En 1998 describieron familias con trastornos específicos del lenguaje e investigaciones en gemelos demostraron una mayor

concordancia en gemelos monocigóticos (idénticos) que en gemelos dicigóticos (fraternal). Posteriormente, Hurst et al. (1990) describieron una familia con cuatro generaciones de afectados, en quienes el grave trastorno del lenguaje se transmitía con un patrón de herencia autosómica dominante. El estudio de marcadores moleculares en esta familia permitió localizar el gen en una región del brazo largo del cromosoma 7 (7q31) (Fisher et al. 1998). Por circunstancias fortuitas se encontró un paciente no relacionado con la familia previa, que presentaba un trastorno similar del lenguaje, y que tenía una translocación recíproca entre los cromosomas 5 y 7 (t (5;7) (q22;q31.2)) (Lai CSL et al.2000). El sitio de rotura producido por la translocación en el cromosoma 7 permitió identificar con mayor rapidez el gen involucrado en este trastorno del lenguaje. Lai y Fisher (2001) demuestran que este gen fundamental para el desarrollo del lenguaje; es un factor de transcripción (proteína) codificado el gen FOXP2, que tiene un dominio de unión al DNA, el cual se encuentra interrumpido por el sitio del rotura de la translocación que presenta el paciente. Demuestran además, que los miembros afectados de la familia por ellos descrita, presentan en este gen una mutación puntual (el cambio de una guanina por una adenina), que implica sustitución de una arginina por una histidina en el dominio de unión de la proteína al DNA. Los miembros de esta familia de genes son reguladores muy importantes durante la embriogénesis y algunas de sus mutaciones se han asociado con glaucoma, agenesia del tiroides, linfedema y blefarofimosis. Es posible que la translocación que daña al gen y que la mutación encontrada en el dominio de interacción con el DNA, impliquen disminución de este factor de transcripción clave, durante un periodo crítico del desarrollo embrionario, de estructuras neuronales que son fundamentales para el desarrollo del habla y del lenguaje.

La proteína que codifica este gen parece regular la proliferación y/o controlar la diferenciación que se produce al término de la migración desde las zonas de proliferación de poblaciones neuronales localizadas en los ganglios basales, en la capa VI del córtex cerebral, en el cerebelo y en el tálamo, y que presumiblemente estarían implicadas en el desarrollo y/o el funcionamiento de los circuitos córtico-talamo-estriales asociados a la planificación motora y al aprendizaje. Como parece suceder en otras especies, la proteína FOXP2 también podría inhibir la expresión de algunos de los genes responsables de la estabilidad neuronal durante determinadas etapas del aprendizaje, con objeto de favorecer una mayor plasticidad. En los individuos que presentan una versión mutada del gen FOXP2 se detectan anomalías morfológicas y funcionales en diversas áreas del sistema nervioso central (en particular, alteraciones en la densidad normal de materia gris, que conlleva la aparición de sobreactivaciones o subactivaciones funcionales durante el procesamiento lingüístico), que en algunos casos son bilaterales, y que pueden correlacionarse con las características fenotípicas del trastorno, que son a la vez motoras (dispraxia orofacial que dificulta la articulación) y lingüísticas (dificultades en la repetición y el deletreo de palabras, la manipulación de fonemas, la decisión léxica y la generación de estructuras (flexión o derivación) o la comprensión de las mismas (en particular, en lo que atañe a oraciones complejas)).

El análisis de la historia evolutiva del gen sugiere que el factor transcripcional FOXP2 debe ser bastante antiguo, aunque durante la reciente historia evolutiva de la especie humana se han seleccionado diversas modificaciones de su secuencia, de manera que la variante actualmente existente en el genoma humano quedó fijada hace alrededor de 200.000 años, lo que

coincide precisamente con la aparición del hombre moderno (Cela Conde y Ayala, 2001:427-448). La mutación del gen FOXP2 pudo ser seleccionada por su repercusión en el mecanismo de control de las tareas secuenciales que, con relación a lo que llegarían a ser la sintaxis y la fonación, desempeñan los ganglios basales, y probablemente también, porque la nueva proteína podría haber modificado su patrón de represión del desarrollo de determinados linajes neuronales y amplificar así las funciones asociadas inicialmente al área de Broca, facilitando de esta forma la emergencia de la sintaxis (o, al menos, optimizando el procesamiento fonológico y/o la memoria de trabajo verbal) o bien el reclutamiento de dicha área para el lenguaje hablado, a partir de su primitiva función en el control de la manipulación, refinando de esta manera la capacidad articulatoria del individuo (Corballis, 2004). Enard et al. (2002) proponen también que la mutación del gen FOXP2 fue seleccionada porque permitió lograr un control más preciso de los movimientos orofaciales, que ha conllevado una remodelación de la innervación motora del tracto supralaríngeo con objeto de transferir casi por completo dicho control desde el sistema nervioso autónomo a determinadas regiones corticales (como el área de Broca) (Lieberman, 2002), separando así las emisiones vocales de carácter lingüístico de aquellas otras involuntarias (Deacon, 2000).

El análisis molecular de otros síndromes que, como la **dislexia**, parecen afectar exclusivamente al lenguaje ha conducido, en general, a la acotación de determinados loci cromosómicos a los que apuntan los análisis de ligamiento (2p16-p15 ó 2p11, 6p21.3, 15q21 y loci adicionales situados en los cromosomas 3 y 18 en el caso de la dislexia), pero prácticamente en ningún caso se ha conseguido aislar algún gen

concreto. Es también lo que sucede con el **síndrome de Landau-Kleffner** (un tipo de afasia adquirida que se manifiesta como una regresión de las capacidades lingüísticas receptivas y/o expresivas, sin que existan aparentemente anomalías neurológicas, sordera o una disminución de la capacidad cognitiva), un tipo de dispraxia oral hereditaria (asociada a la expansión de algún triplete de la secuencia de un gen desconocido), un tipo de disfasia asociada al desarrollo (caracterizada por un retraso específico y bastante acusado en el desarrollo del lenguaje hablado, sin que se observen trastornos cognitivos) o el denominado síndrome de la delección del fragmento 22q13.3 del cromosoma 22 (cuya característica etiológica más significativa es un retraso severo en la emergencia del lenguaje, mientras que la incidencia de disfunciones cognitivas es mucho menor); recientemente se ha determinado que la delección característica de este síndrome podría haber interrumpido la secuencia de los genes PSAP2 (que codifica una proteína estructural localizada en las neuronas postsinápticas) y FLJ10659 (que codifica una proteína que regula la actividad de la proteína DCC, implicada en la apoptosis celular).

También la consideración de los síndromes y patologías que parecen afectar tanto al lenguaje como a diferentes capacidades cognitivas humanas ha resultado finalmente necesaria para una adecuada descripción de los fundamentos moleculares de la competencia lingüística, al menos con el objetivo de esclarecer hasta qué punto los circuitos reguladores encargados del desarrollo y la actividad del “órgano del lenguaje” son compartidos desde el punto de vista molecular con otras estructuras u otros procesos cognitivos. Entre los genes más

significativos caracterizados mediante el paradigma de la clonación posicional se encuentran:

- gen FMR1, responsable del síndrome X frágil, localizado en Xq27.3 y cuya proteína regula la expresión de hasta un 4% de los genes cerebrales, desempeña un papel fundamental en la modulación genética de la plasticidad neuronal.
- gen ZNF41, correspondiente al locus el Xp22.1-cen, codifica un factor transcripcional (semejante al presente en FOXP2), cuya mutación está asociada a un retraso mental ligado a X no sindrómico (MRX).
- genes NLGN3 y NLGN4, que codifican dos neuroliginas, que son moléculas relacionadas con la adhesión celular, necesarias para una correcta sinaptogénesis, ya que se unen a las neurexinas presentes en la neurona presináptica y cuya mutación se ha asociado al **síndrome de Asperger**.
- gen MECP2, localizado en Xq28 y que codifica una proteína capaz de inducir la inactivación de determinados genes mediante la condensación de la cromatina, parece estar implicado en la regulación del proceso de maduración del sistema nervioso central y en el control de la plasticidad neuronal; la mutación del gen da al **síndrome de Rett**, con la particularidad de que se ha podido establecer una cierta correlación entre las alteraciones estructurales de la proteína y el alcance fenotípico del trastorno en lo concerniente al lenguaje, de manera que sólo las mutaciones que implican una sustitución en la secuencia aminoacídica o bien una terminación prematura de la traducción que afecta únicamente a la porción carboxiloterminale de la misma

parecen implicar una (cierta) conservación del lenguaje (Zappella et al., 2001), mientras que las mutaciones que afectan a los dominios funcionales de la proteína suelen llevar aparejadas la inexistencia de lenguaje o una limitación mucho más pronunciada en la adquisición del mismo (Uchino et al., 2001).

- gen ATRX, localizado en Xq13 y que codifica una helicasa, implicada en la regulación de la expresión de determinados genes durante la interfase celular, y en la segregación de los cromosomas durante la mitosis; la mutación del gen se ha propuesto como la causa de diversos síndromes, incluido el de **Smith-Fineman-Myers** o determinadas variantes de la **alfa-talasemia ligada a X**, que dan lugar a un retraso en la aparición del lenguaje o a su completa ausencia.
- gen SGCE, situado en el cromosoma 7, codifica un componente del complejo proteínico que participa en la unión del citoesqueleto a la matriz extracelular y cuya mutación da lugar a un complejo fenotipo, que incluye entre sus síntomas un retraso en la emergencia del lenguaje.
- gen ATP1A2, localizado en 1q21-q23 y que codifica una subunidad de una bomba de sodio/potasio, aparece mutado en una variante de migraña hemipléjica (de tipo 2) caracterizada por diversas alteraciones del lenguaje, incluyendo disfasia y disartría.
- gen PSEN1, localizado en 14q24.3 y que se expresa fundamentalmente en las neuronas corticales y en las del

hipocampo, está implicado en la regulación de la organización y de la segregación de los cromosomas. Tiene actividad gamma-secretasa e interacciona con determinados componentes del sistema cadherina de adhesión molecular, de manera que la proteína PS1 (presenilina1) se une con las cadherinas y se acumulan en las uniones sinápticas; su mutación da lugar a algunas formas precoces de la enfermedad de Alzheimer, cuya primera manifestación suele ser la regresión de la capacidad lingüística del individuo.

- gen MAPT, localizado en 17q21.1, codifica una proteína relacionada con la estabilización del citoesqueleto celular y es necesaria para garantizar un correcto funcionamiento del transporte intracelular y el crecimiento neuronal, da lugar a la parálisis supranuclear progresiva, que afecta fundamentalmente a los ganglios basales y que provoca diversos síntomas, incluyendo distintos problemas en la adquisición del lenguaje.

El “Órgano del Lenguaje”

El “órgano del lenguaje” parece ser el resultado de un proceso de desarrollo doblemente regulado, al igual que ocurre con el resto de estructuras cerebrales.

- Por un lado, existe un patrón espaciotemporal general determinante de sus características tisulares y de su organización histológica general, el cual sería el resultado de un complejo mecanismo de regulación genética que tendría una gran importancia en las etapas iniciales de la ontogenia cerebral.

- Por otro lado, existiría un patrón local de desarrollo, más importante en las etapas subsiguientes, que sería el determinante de sus características morfológicas, citoestructurales y funcionales, y que permitiría regular el tamaño y la distribución de las poblaciones neuronales que lo integran. Según Deacon (2000) este patrón de desarrollo local sería el resultado de la influencia sobre el tejido en crecimiento de otras regiones cerebrales y del sistema nervioso periférico y tendría lugar gracias al efecto de la actividad sináptica sobre las células en desarrollo, de forma que se produciría una selección neuronal darwiniana a partir de la sobreabundancia celular y conectiva característica del cerebro inmaduro. En los fenómenos moleculares implicados en este proceso (desarrollo axonal, síntesis y captación de factores de crecimiento, estabilización o desestabilización sinápticas) intervienen numerosos genes.

Cuando se analiza en conjunto la estructura y la función de los genes que intervienen en el desarrollo y el funcionamiento de los centros cerebrales asociados al lenguaje, así como de la modificación de su arquitectura y de su funcionamiento en respuesta a los cambios producidos en el ambiente lingüístico, parece que casi todos comparten dos propiedades muy significativas.

- La primera es la de su inespecificidad, en consonancia con la falta de correlación que existe a nivel fisiológico entre modularidad de la organización (funcional) del cerebro y especialización histológica correlativa, que haga corresponder determinadas estructuras corticales o subcorticales, a determinadas tareas cognitivas. La mayor parte de los genes relevantes para el lenguaje se han identificado a partir de

individuos en los que no sólo estaba afectada su competencia lingüística (total o parcialmente), sino también otras funciones cognitivas; por otro lado, los genes estudiados inicialmente a partir de individuos en los que sólo el lenguaje parecía afectado se expresan también en estructuras cerebrales que no participan en el lenguaje.

- Una segunda propiedad de estos genes es que una gran parte de ellos codifican factores transcripcionales. Las diferencias que existen entre las secuencias de ADN codificantes (que se traducen a proteínas) difícilmente explican las diferencias morfológicas y conductuales que separan a los seres humanos de los primates superiores (especialmente en lo que concierne a la capacidad lingüística), y serían precisamente los transcriptomas (factores reguladores del paso de ADN a proteína) los que habrían variado a lo largo de la evolución. La manera más inmediata de conseguirlo es a través de la alteración de los mecanismos reguladores de la expresión génica (mutaciones de las regiones promotoras o los cambios en los niveles y en las propiedades de los factores transcripcionales) (Benítez-Burraco, 2004).

Desde el punto de vista filogenético el desarrollo del “órgano del lenguaje” no habría sido tanto una cuestión de incremento de complejidad estructural, sino la creación de un programa diferente de desarrollo, de ahí que los componentes estructurales del sistema serían prácticamente los mismos que ya existen en otras especies próximas, mientras que la organización de la expresión y del ensamblaje de dichos componentes durante la diferenciación y el desarrollo se habría modificado para permitir la aparición del lenguaje.

¿Por qué la alteración de un único gen puede producir efectos profundos y a la vez inesperados en el programa de desarrollo de un organismo, de forma que pueda aparecer un fenotipo tan extraordinario como el lenguaje en un lapso de tiempo tan corto desde el punto de vista evolutivo? Se debe al hecho de que los componentes del proteoma cerebral, y especialmente las proteínas que integran las rutas de transducción de señales que intervienen en la regulación del desarrollo de los centros neuronales asociados al lenguaje, se organizan formando complejas redes de interacción (no escalares), y no como redes lineales.

Podría concluirse que es necesario comenzar a describir el lenguaje en función de los principios impuestos por la genómica y la neurobiología.

Para una neurociencia del comportamiento, la aproximación genética al estudio del lenguaje no debería entenderse desde un punto de vista estrictamente reduccionista, que quiere ver en el gen el punto final de cualquier análisis del hecho lingüístico. El gen es un elemento más de un sistema, que incluye además a las propias neuronas, músculos, glándulas, percepciones, atención, estados y elecciones, y la función primaria de los genes es (sólo) la regulación de la maquinaria de todos los tipos celulares necesarios para el funcionamiento del cerebro, permitiendo así que exista el lenguaje.

La información que contiene una secuencia de ADN codificante no se agota, debido a que su transcripción hasta proteína está influida por una multitud de variables: factores transcripcionales, maduración alternativa, niveles de síntesis o expresión (promotores, represores), o función de la proteína en

cada tipo celular. Estas razones explicarían la gran variabilidad fenotípica que presentan los trastornos neurogenéticos, que reflejan la complejidad del mapa cerebral en términos de genómica funcional, donde la contribución de cada gen individual a una función cognitiva siempre es, en general, pequeña, poco predecible y condicionada a la de multitud de otros genes. Conforme ha aumentado filogenéticamente la complejidad del organismo, se ha ido incrementando la discrepancia entre el número de células del cerebro y el número de genes relevantes para garantizar su funcionamiento, de forma que un número creciente de aspectos de la especialización cortical han escapado al control genético y han pasado a depender del estímulo ambiental. El continuo desarrollo de las técnicas de imagen neurofisiológicas está permitiendo progresivamente determinar con exactitud el efecto específico y directo de determinados genes sobre los mecanismos de procesamiento de la información (en la propia neurona), mientras que la mejora de las técnicas de imagen neuroquímicas empiezan a aclarar también la naturaleza de los mecanismos moleculares responsables de dicho efecto, incluso en el caso de pequeñas poblaciones celulares o en ausencia de diferencias conductuales (fenotípicas) mensurables. Debemos tratar en su justa medida la relación de los genes con la cognición y el lenguaje humano. Ésta permitirá resolver los principales interrogantes que existen acerca de la emergencia, funcionamiento y organización del lenguaje desde un punto de vista bioquímico, histológico, fisiológico y anatómico, así como replantear una serie de cuestiones muy importantes acerca de la propia definición del fenotipo lingüístico en términos biológicos, de su origen evolutivo y de su función biológica y, finalmente, estimular a la propia lingüística teórica, debido a que este tipo de análisis aportaría nuevos elementos a la discusión que se viene

planteando en este ámbito desde hace bastante tiempo, acerca de cuestiones tan relevantes como las relaciones existentes entre el lenguaje y la cognición, y entre los diferentes componentes del lenguaje, incluyendo su supuesto carácter modular, el patrón de adquisición de la capacidad lingüística durante la ontogenia, o el origen (filogenético) del lenguaje, que se ha convertido en una de las cuestiones que más interés está despertando últimamente entre los propios lingüistas.

REFERENCIAS

- Anderson, S.R. (1993). Linguistic Expression and its relation to modality *Phonetics and Phonology*, vol 3. San Diego: Academic Press.
- Anderson, S.R. y Lightfoot, D.W. (2000). The human language faculty as an organ. *Annu Rev Physiol.* 62: 697-722.
- Arsuaga, J.L. (2002). *El collar del Neandertal*. Barcelona: Plaza y Janés.
- Benítez-Burraco, A. (2004) *Interlingüística* 14: 129-140.
- Bickerton, D. (1999). *Language Creation and Change: Creolization, Diachrony and Development* (M. DeGraff, ed.). Cambridge. MIT Press.
- Bond, J. (2002). ASPM is a major determinant of cerebral cortical size. *Nat. Genet.* 32: 316-320.
- Burki, F. y Kaessmann, H. (2004). *Nat. Genet.* 36: 1061-1063.
- Cela Conde, CJ.; Ayala, FJ. (2001). Senderos de la evolución humana. Madrid: Alianza.
- Chomsky, NA. (1988). *Language and Problems of Knowledge*. MIT Press.
- Corballis, MC. (2004). *Trends Cogn. Sci.* 8: 95-96.
- Deacon, T. W. (2000). *J. Commun. Disord.* 33: 273–291.
- Enard, W. et-al. (2002). *Nature* 418: 869-872
- Fisher, S. E. et al. (2003). *Annu. Rev. Neurosci.* 26: 57–80
- Grossman, L. I. et-al. (2001). *Mol. Phylogenet. Evol.* 18: 26-36.
- Hernández-Muela, S. et-al. (2004). *Rev. Neurol.* 38: S58-S68.
- Hurst, J.A, Baraitsser, M, Auger, E, Graham, F. y Norell, S. (1990). “An extended family with a dominantly inherited speech disorder”. *Dev. Med. Child Neurol.* 1990;32:347-355.
- Jackson, A. P. et al. (2002). *Am. J. Hum. Genet.* 71: 136-14

- Lai CSL et al. (2000). “The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder”. *Am. J. Hum Genet.* 2000; 67:357-368.
- Leask, S. J. y Crow, T. J. (2001). *Trends Cogn. Sci.* 5(12): 513-516
- Li, S. et al. (2004). *Mol. Cell. Biol.* 24: 809–822
- Lieberman, P. (2002). *Am. J. Phys. Anthropol.* 45:36–62
- Newmeyer, F. J. (1997). *J. Neurolinguistics* 10: 47-73
- Pinker, S. (2001). *El instinto del lenguaje*. Madrid: Alianza Editorial