

Bases moleculares de la dislexia

A. Benítez-Burraco

BASES MOLECULARES DE LA DISLEXIA

Resumen. Introducción. La reciente identificación y clonación de los primeros genes cuya mutación se ha asociado a la dislexia está comenzando a permitir una caracterización más precisa del trastorno, pero también del programa genético que regula el desarrollo y el funcionamiento de los circuitos neuronales responsables de la capacidad de lectura y deletreo. Desarrollo. Los genes relacionados con la dislexia caracterizados hasta la fecha parecen estar involucrados en el control de la migración de determinados linajes neuronales, así como en la regulación del crecimiento axonal; su disfunción parece casar satisfactoriamente con algunas de las anomalías estructurales y funcionales detectadas en los individuos afectados por el trastorno. En algunos casos se ha producido una selección positiva de determinadas modificaciones de su secuencia durante la reciente historia evolutiva de la especie humana. Conclusiones. El análisis molecular de los endofenotipos asociados a la dislexia y la búsqueda de los alelos que confieran susceptibilidad a ésta (al margen de la búsqueda de los genes que influyen directamente en el trastorno, los cuales ya se han comenzado a identificar) permitirán, en un futuro, caracterizar con mayor precisión los componentes del programa de regulación genética que modula la organización y la actividad de los centros neuronales relacionados con la capacidad de lectura, muchos de los cuales serán, probablemente, comunes a otros programas de desarrollo de circuitos neuronales vinculados al procesamiento lingüístico, el aprendizaje y la adquisición de nuevas capacidades, y valorar de este modo en su justa medida el efecto que sobre dicho programa ejerce el contexto molecular y ontogénico, así como el ambiente en el cual crece el individuo. [REV NEUROL 2007; 45: 491-502]

Palabras clave. Biología molecular. Dislexia. Filogenia. Lenguaje. Ontogenia.

INTRODUCCIÓN

Evidencias de muy diversa naturaleza parecen sugerir que el ser humano posee una capacidad innata para adquirir el lenguaje, esto es, una herramienta destinada a la comunicación de estructuras proposicionales a través de un canal acústico y seriado [1]. Sin embargo, existe una gran controversia acerca de la posibilidad, planteada ya por Chomsky [2-3] de que el propio lenguaje, y más concretamente los diversos componentes funcionales que lo integran (si se quiere, los aspectos específicos de una gramática universal), estén, asimismo, codificados genéticamente, como sucede con los sistemas de comunicación característicos de otras especies [4]. Una posibilidad alternativa, defendida por diversos autores, sería la de considerar el lenguaje como el resultado de una capacidad (innata) más general para el aprendizaje, que permite la adquisición simultánea de diferentes habilidades cognitivas en respuesta a los estímulos recibidos del ambiente en que se desenvuelve el individuo [5-6].

Tradicionalmente, el carácter innato del lenguaje se ha discutido desde un punto de vista eminentemente lingüístico, haciendo uso de datos procedentes, casi exclusivamente, del análisis de las lenguas naturales. Sin embargo, y de forma paralela, se ha venido incrementando nuestro conocimiento acerca de los mecanismos neuronales responsables del procesamiento lingüístico, merced fundamentalmente a la utilización de técnicas

de imagen no invasivas, que permiten determinar en individuos normales el incremento de la actividad neuronal en respuesta a las demandas de procesamiento de información lingüísticamente relevante, pero, desde luego, gracias también a la realización de análisis neuroanatómicos y conductuales individualizados de pacientes afectados por diversos trastornos del lenguaje. A su vez, este tipo de trastornos se ha convertido en el punto de partida fundamental de los análisis de carácter genético que, haciendo uso generalmente del paradigma de la clonación posicional, buscan determinar la naturaleza de los factores moleculares que resultan disfuncionales o afuncionales en dichos trastornos (y, por extensión, que serían determinantes para la emergencia ontogénica y el funcionamiento normal de los centros cerebrales implicados en el procesamiento lingüístico). El paradigma de la clonación posicional se basa en el establecimiento de una asociación entre el fenotipo lingüístico anómalo y un fragmento cromosómico concreto, que se desea lo más pequeño posible, el cual posteriormente podrá secuenciarse al objeto de establecer la naturaleza y la estructura del gen o genes contenidos en él (así como de los productos génicos derivados de ellos).

Ciertamente, el término 'innato' resulta particularmente elusivo y poco preciso desde un punto de vista biológico, puesto que debería dar cabida igualmente a mecanismos hereditarios alternativos a la codificación genética *stricto sensu*, como la epigénesis o la herencia materna, y llevar, asimismo, a una reevaluación crítica de 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). Por otro lado, el término 'innato' puede aludir a formas sustancialmente diferentes de regulación del desarrollo y la organización de las estructuras cerebrales, como las que proponen, por una parte, el sistema funcional del lenguaje [7] o la hipótesis de la facultad del lenguaje en sentido amplio [8], o, por otra, el modularismo [9] –aunque con relación a esta última hipótesis, existirían significativas diferencias entre un cerebro 'prefijado' (*pre-wired*) y 'ensamblado' (*hard-wired*)–.

Aceptado tras revisión externa: 31.08.07.

Departamento de Filología Española. Área de Lingüística. Facultad de Filología. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia: Dr. Antonio Benítez Burraco. Departamento de Filología Española. Área de Lingüística. Facultad de Filología. Universidad de Oviedo. Campus de Humanidades El Milán. E-33011 Oviedo (Asturias). E-mail: abenitez@us.es

Estudio realizado al amparo del proyecto de investigación 'Biolingüística: fundamento genético, desarrollo y evolución del lenguaje' (HUM2007-60427/FILO), subvencionado por el Ministerio de Educación y Ciencia, con financiación parcial FEDER.

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Sea como fuere, hasta la fecha se han caracterizado distintos síndromes, enfermedades, trastornos o patologías de carácter hereditario en los que el lenguaje se ve afectado. En determinados casos, los análisis fenotípicos que se han venido realizando a lo largo de las últimas décadas parecen sugerir que no estarían afectadas otras funciones cognitivas, aunque en muchos casos se siguen planteando serias objeciones a su supuesto carácter exclusivamente lingüístico. El trastorno específico del lenguaje (TEL) sería, por definición, la más significativa de estas patologías [10,11], si bien otro caso particularmente interesante, y objeto asimismo de un estudio pormenorizado, ha sido tradicionalmente el de la dislexia. Al margen de las razones de carácter clínico y terapéutico, el análisis molecular de este trastorno tiene un interés evidente para la dilucidación de los fundamentos genéticos del lenguaje y ello, cuando menos, por tres razones:

- Porque la capacidad de lectura es una característica exclusivamente humana, que desempeña un papel particularmente relevante en el funcionamiento de nuestras sociedades.
- Porque, como sucede con el propio lenguaje, la emergencia de la capacidad de lectura puede (y debe) caracterizarse a diferentes niveles, a saber, genético, cerebral y conductual [12].
- Porque la maquinaria biológica que subyace a la competencia lectora parece ser común a (o solapar en gran medida con) los mecanismos neuronales implicados en el procesamiento lingüístico [13].

Como se discute en esta revisión, esta circunstancia cuenta, por lo demás, con significativas implicaciones en lo concerniente a la comorbilidad que presentan la dislexia y los TEL [14], así como en lo referente a la naturaleza y la estructura del programa genético responsable del desarrollo y el funcionamiento del ‘órgano del lenguaje’.

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y ORIGEN DE LA DISLEXIA

La dislexia es un trastorno neurológico heterogéneo que afecta a la capacidad de lectura y de deletreo, de forma que la competencia finalmente adquirida en estas habilidades no se correlaciona de la manera habitual con la edad, la inteligencia, las capacidades cognitivas generales o el estímulo educativo recibido por el individuo durante su desarrollo [15] (Fig. 1). Por otra parte, parece plausible la existencia de diversos subtipos de dislexia, al menos tal y como ponen de manifiesto los diferentes perfiles que surgen en lo concerniente a la respuesta de los individuos afectados por este trastorno a las diferentes pruebas empleadas habitualmente para cuantificar su incidencia –como pueden ser las que evalúan la pertinencia fonológica, la capacidad de decodificación fonológica, la capacidad de codificación ortográfica, la capacidad de deletreo, la organización de los listemas o la lectura de vocablos [16]–. Las diferencias existentes entre los distintos subtipos pueden localizarse a nivel neuronal y/o cognitivo; además, diferentes genotipos parecen ser compatibles con cada subtipo del trastorno [17-19].

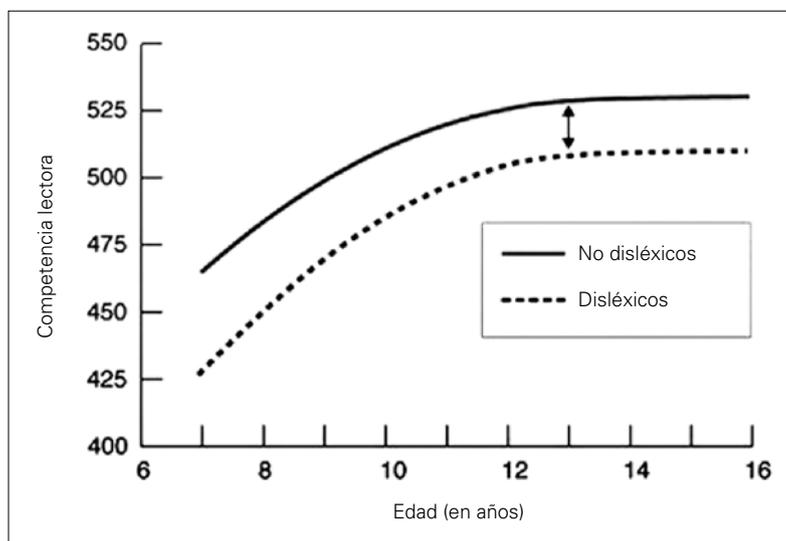


Figura 1. Evolución de la capacidad lectora en individuos normales y en individuos afectados de dislexia. En el eje de ordenadas se han representado los valores de Rasch (valores W) obtenidos en el test Woodcock-Johnson de evaluación de la capacidad de lectura [18], mientras que en el eje de abscisas figura la edad del individuo (expresada en años). Como puede observarse, la menor capacidad de lectura de los individuos disléxicos en relación con los no disléxicos se mantiene con el tiempo, a pesar de que en ambos grupos se produce un incremento gradual de aquélla con la edad, lo que corrobora que la dislexia es un trastorno permanente y no un retraso en el proceso de desarrollo cognitivo (reproducido a partir de [19], con permiso de Elsevier).

En conjunto, los datos procedentes de los análisis de neuroimagen indican que una lectura fluida sólo es posible como consecuencia de una correcta interacción de, al menos, tres sistemas de procesamiento localizados en el hemisferio izquierdo (Fig. 2): un sistema anterior, integrado fundamentalmente por la región inferior del lóbulo frontal; un sistema parietotemporal dorsal, del que formarían parte los giros angular y supramarginal, así como las zonas posteriores de la región superior del lóbulo temporal; y un sistema occipitotemporal ventral, integrado por diversas áreas de los giros temporal medial y occipital medial [20-22].

Determinados investigadores han sugerido que, en el caso de la dislexia, el déficit nuclear consistiría en una incapacidad de procesamiento (y discriminación) de impulsos sensoriales (lingüísticos o no lingüísticos) de tipo acústico que se sucedan a gran velocidad, una tarea que, en individuos no afectados por el trastorno, parece depender del reclutamiento de determinadas regiones del córtex prefrontal del hemisferio izquierdo [23]. No obstante, gran parte de los especialistas considera que el déficit nuclear del trastorno se encontraría, en cambio, en una disfunción de los circuitos neuronales encargados del procesamiento fonológico [24]. Así, durante el análisis fonológico que subyace a todo proceso de lectura, el nivel de activación cerebral de las regiones corticales posteriores (fundamentalmente del área de Wernicke, de la circunvolución angular y del córtex estriado) es menor en los individuos disléxicos en relación con el que se detecta en los individuos normales, mientras que, por el contrario, se produciría típicamente una sobreactivación de las regiones anteriores (principalmente de la circunvolución frontal inferior). Asimismo, la estimulación de las tareas de procesamiento fonológico, mediante la realización de ejercicios de procesamiento auditivo y un entrenamiento lingüístico oral, reduce indirectamente la incidencia de la dislexia, al inducir un incremento de la actividad de las áreas corticales implicadas en el

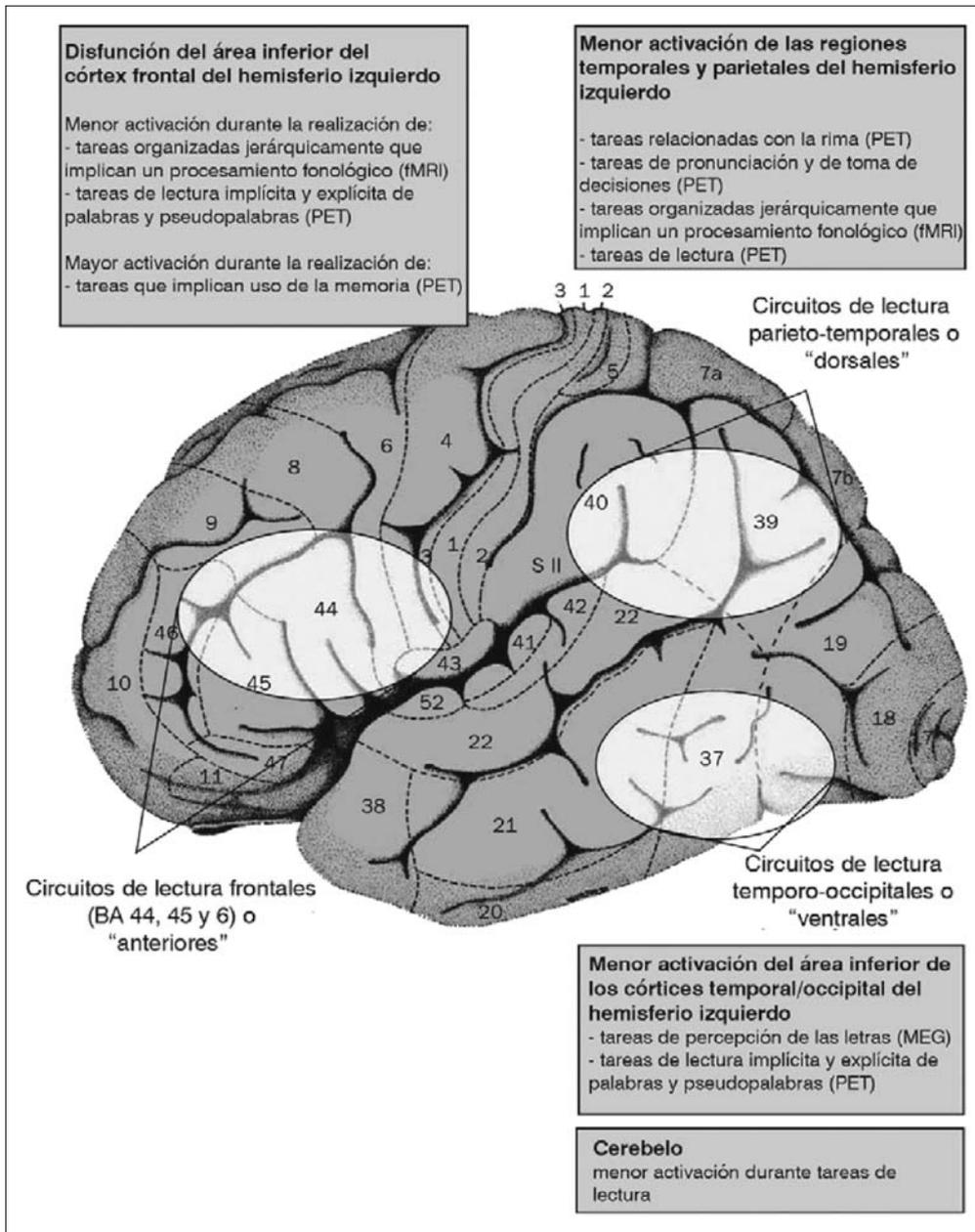


Figura 2. Áreas del hemisferio cerebral izquierdo en las cuales se han detectado anomalías funcionales en los estudios de neuroimagen en el caso de los individuos adultos afectados de dislexia. Los números indican las áreas de Brodmann. BA: área de Brodmann; fMRI: imagen por resonancia magnética funcional; MEG: magnetoencefalografía; PET: tomografía por emisión de positrones (reproducido a partir de [22], con permiso de Elsevier).

procesamiento fonológico y la sobreactivación compensatoria de otras regiones corticales [25], lo que sugiere que el sistema es lo suficientemente plástico (aun en el estadio adulto) como para asegurar la consecución de una adecuada capacidad de discriminación de los rasgos contrastivos fonológicos (que se suceden a gran velocidad) siempre que la estimulación sea la adecuada [23,25-27], lo cual resulta particularmente interesante desde el punto de vista terapéutico.

La importancia de un entrenamiento adecuado para la potenciación de las capacidades de procesamiento lingüístico en individuos afectados desde la infancia por trastornos lingüísticos es algo que también se ha experimentado en otros casos, en particular, en el del déficit de aprendizaje lingüístico (LLI, del

inglés *language-based learning impairment*) o en el del TEL, donde se han denominado como ‘casos resueltos’ a aquellos individuos que, si bien manifestaban el trastorno en la infancia, presentan, sin embargo, niveles normales de competencia lingüística en la edad adulta a consecuencia de una terapia lingüística prolongada [28].

Desde un punto de vista neuroanatómico, la dislexia parece caracterizarse por la presencia de anomalías en el patrón normal de migración de las neuronas, que afectan fundamentalmente a las áreas perisilvianas del hemisferio izquierdo [29,30]. Los estudios de neuroimagen han confirmado la existencia de estas anomalías estructurales, pero también han constatado la presencia de anomalías en la organización funcional de estas zonas corticales [22,31]. Como se discute a continuación, la existencia de un patrón anormal de migración neuronal en algunas de las áreas corticales asociadas a la dislexia casaría satisfactoriamente con la naturaleza funcional de los genes caracterizados hasta la fecha cuya mutación parece ser un componente causal del trastorno, dado que dichos genes parecen codificar factores encargados de la regulación de la migración radial de las neuronas y del crecimiento de los axones.

FUNDAMENTOS GENÉTICOS DE LA DISLEXIA

Determinación del componente genético en la aparición de la dislexia

La dislexia parece tener una compleja base genética y ambiental [32]. En líneas generales, los factores genéticos parecen ser responsables de entre un 30 y un 70% de la variabilidad en la capacidad de lectura existente en el seno de una población dada [33]. No obstante, los diferentes procesos cognitivos que intervienen en la lectura, tal como son puestos de manifiesto por las distintas pruebas experimentales indicadas anteriormente, no parecen presentar patrones de heredabilidad independientes, de manera que, por ejemplo, las capacidades de decodificación fonológica y ortográfica covarían en un 60% [16]. El hecho de que parte de

los genes implicados en ambos procesos sean presumiblemente los mismos casaría con (y explicaría en gran medida) la existencia de un patrón de activación que solape los centros cerebrales encargados de dichos procesos [34]. El patrón de herencia de la dislexia (autosómico dominante, autosómico recesivo o poligénico) no ha podido establecerse de manera inequívoca, si bien los análisis de ligamiento y de asociación han determinado la existencia de hasta nueve regiones cromosómicas potencialmente relacionadas con este trastorno. Hay que tener en cuenta que la precisión (y la repetibilidad) de los análisis de ligamiento se halla limitada por la dificultad inherente a la propia definición, caracterización y evaluación del fenotipo, el pequeño tamaño de las muestras disponibles para este tipo de análisis, la heterogeneidad genética de los sujetos analizados y las limitaciones de los métodos estadísticos utilizados, si bien la aplicación de análisis multivariantes parece confirmar los resultados que se han venido obteniendo en los últimos años, especialmente en lo concerniente al cromosoma 6 [35].

Loci asociados a la dislexia

El primero de los *loci* caracterizados mediante este tipo de análisis es 15q21 (*DYX1*), el cual influiría tanto en la capacidad de lectura (de palabras aisladas) como en la de deletreo [36-38]. El análisis molecular realizado por Taipale et al [39] ha permitido identificar algunos de los genes existentes en esta región cromosómica. El gen de mayor interés se denomina *DYX1C1* y se clonó a partir de una familia en la que el trastorno cosegrega con una traslocación que interrumpe su secuencia. Este gen está constituido por 10 exones y tiene un tamaño de alrededor de 78 kb. El ARN mensajero (ARNm) principal (y completo) resultante de la transcripción del gen tiene un tamaño de 1.993 pb y codifica una proteína de 420 aminoácidos, que carece de homología significativa con cualquier proteína conocida, si bien presenta tres dominios TPR (repeticiones tetratricopeptídicas) en su porción carboxiloterminales, los cuales suelen intervenir en la interacción proteína-proteína, de forma que las moléculas que los contienen deben funcionar seguramente como factores reguladores integrados en complejos multiproteínicos [40]; en particular, algunas de las proteínas que presentan dominios TPR están involucradas en la regulación de la transmisión del impulso eléctrico en el axón [41] y de aspectos esenciales de la sinapsis [42]. No obstante, parece existir un patrón de maduración alternativa del ARNm del gen, que daría lugar a distintos ARNm de diferente tamaño (de entre 1 y 5 kb), que presumiblemente originarían distintas proteínas truncadas de varios tamaños (este modelo de procesamiento alternativo recuerda, en gran medida, al existente en el caso del gen *FOXP2*, responsable de una variante de TEL [11]). El gen *DYX1C1* se expresa en diferentes tejidos, incluyendo el cerebro, el pulmón, el hígado o los testículos. Dentro del sistema nervioso central, la proteína *DYX1C1* se localiza preferentemente en el núcleo de determinadas neuronas y de las células gliales del córtex cerebral, por lo que se estima que podría relacionarse con el mantenimiento de la funcionalidad de la célula (y no tanto de su identidad) [39]. Recientemente se ha propuesto que el gen podría intervenir en la regulación de la migración neuronal radial [43], al igual que sucede con otros que poseen dominios doblecortina, como es el caso de *DCX* [44]. La relación entre el gen *DYX1C1* y la dislexia parece confirmarse, asimismo, por el hecho de que en los individuos disléxicos estudiados hasta el momento se han detectado hasta ocho polimorfismos diferentes en la secuencia del gen, dos de

los cuales parecen estar asociados de forma inequívoca con el trastorno. El primero de dichos polimorfismos (-3G→A) afecta a la región promotora del gen, alterando la secuencia putativa de unión de los factores transcripcionales Elk-1, HSTF y TFII-I; significativamente, el factor Elk-1 es un activador transcripcional, cuya actividad se ha asociado a los procesos de aprendizaje en determinados organismos, como las ratas [45-47]. Por su parte, el segundo de los polimorfismos (1249C→T) provoca la terminación prematura de la traducción del ARNm, de manera que la proteína truncada resultante podría no ser funcional [39]. De hecho, el fragmento proteínico que está ausente en la proteína truncada que sintetizan los individuos a partir de los que se clonó el gen parece ser necesario y suficiente para promover una migración neuronal radial normal [43]. No obstante, la posible vinculación entre la dislexia y este gen sigue siendo problemática [48]. Por un lado, la proporción de individuos disléxicos que presentan alguno de los dos polimorfismos discutidos anteriormente, y asociados *a priori* al trastorno, es relativamente baja, de forma que existe un porcentaje muy significativo de individuos afectados por el trastorno en los que la secuencia nucleotídica del gen es la misma que en los individuos sanos. Por otro lado, se han caracterizado individuos que presentan diversas alteraciones de la secuencia del gen, pero que no parecen manifestar el fenotipo esperado, como sucede paradigmáticamente dentro de la propia familia analizada inicialmente por Taipale et al [39], si bien es cierto que estos individuos en particular sí manifiestan algún otro tipo de trastorno cognitivo, generalmente en forma de problemas de aprendizaje o de un menor cociente intelectual.

Un segundo *locus* para la dislexia estaría situado en las inmediaciones de la región 6p22 (*DYX2*) [35,49-51], donde se localizaría un QTL (en inglés, *quantitative-trait locus*) que influiría en la aparición de múltiples componentes del trastorno, incluyendo sus aspectos fonológicos y ortográficos [49], y que estaría situado entre los marcadores *D6S464* y *D6S273* [51]. Recientemente se han identificado dos genes que podrían corresponderse con el *locus* *DYX2*; cada uno de ellos forma parte de uno de los dos cúmulos génicos muy próximos que existen en esta región: el primero incluye los genes *VMP*, *DCDC2* y *KAAG1*, mientras que el segundo contiene los genes *KIAA0319*, *TTRAP* y *THEM2*. Así, se ha sugerido, por un lado, la asociación del trastorno con determinados polimorfismos del gen *DCDC2*, situado en 6p22.1, y, con una menor frecuencia, con deleciones concretas que afectan al intrón 2 de dicho gen, las cuales habrían eliminado diversos motivos en tándem de unión a factores transcripcionales, en particular a dos reguladores transcripcionales relacionados con el desarrollo del cerebro, *PEA3* y *NF-ATp* [52]; se sabe que en el ratón *PEA3* interviene específicamente en la regulación de la función sexual y de la arborización de las motoneuronas periféricas [53], mientras que *NF-ATp* media la rápida extensión de los axones necesaria para el establecimiento de las conexiones neuronales durante el desarrollo embrionario [54]. Schumacher et al [55] han confirmado la asociación del gen *DCDC2* con la variante más grave de la dislexia. El gen codifica una proteína que cuenta con dos dominios doblecortina, semejantes a los existentes en el gen *DCX*. En consecuencia, se ha propuesto que el producto del gen participaría en la regulación de la migración neuronal, aunque a diferencia de *DCX* no se trataría de un componente esencial del sistema, sino de un modulador de éste [52]. El gen se expresa fundamentalmente en el córtex entorrinal, el córtex temporal in-

ferior, el córtex temporal medial, el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo [52]. No obstante, su patrón de expresión espacial parece ser el mismo en los individuos disléxicos y en los sanos, lo que sugiere que en aquellos que presentan una variante anormal del gen la mutación podría haber dado lugar a una desregulación de la función de la proteína (seguramente por una alteración de los niveles normales de expresión del gen) y no a una pérdida de ésta [52]. Esta circunstancia se correspondería con las anomalías morfofuncionales detectadas en los individuos disléxicos, que suelen tener una extensión reducida y ser consecuencia de sutiles variaciones en el patrón migratorio de las células del neocórtex en formación [29]. Para otros investigadores, la asociación estadísticamente significativa del trastorno tendría lugar, sin embargo, con la región 6p22.2, muy próxima a la anterior, donde se encuentra localizado el gen *KIAA0319* [56,57]. Este gen se expresa fundamentalmente en el tejido nervioso [58] y codifica una proteína de membrana que parece intervenir en fenómenos de interacción y adhesión entre las neuronas [59]. En determinados haplotipos se ha constatado la existencia de una disminución en el nivel de expresión del gen *KIAA0319* [59], de ahí que se haya considerado que sus mutaciones relevantes en el caso de la dislexia tampoco serían de carácter estructural. Sea como fuere, y como quiera que aún no se ha conseguido demostrar la existencia de una relación causal directa entre la dislexia y una disfunción de las proteínas codificadas por los genes *DCDC2* o *KIAA0319*, se tiende a considerar que ambos genes constituyen factores de riesgo, cuya relevancia depende del fondo genético del individuo en cuestión e incluso del proceso seguido en el propio análisis [45].

El tercer *locus* para la dislexia se localiza en el cromosoma 2, probablemente en la región 2p16-p15 (*DYX3*) [60], aunque también se ha sugerido como probable la región 2p11 [61]. Un cuarto *locus* para el trastorno estaría situado en la región 6q11.2-q12 (*DYX4*), especialmente asociada a la capacidad de deletreo y de codificación fonológica [62].

El quinto *locus*, que corresponde a la región cromosómica 3p12-q13 (*DYX5*), resulta particularmente interesante, puesto que se ha logrado identificar a partir de él un gen potencialmente implicado en el trastorno [63]. El gen en cuestión, denominado *ROBO1*, está constituido por 29 exones y tiene un tamaño de 240 kb; la región 5' contiene una isla CpG y en la región 3' no traducida existe una señal atípica de poliadenilación [64]. Este gen codifica una proteína que podría intervenir en la regulación del crecimiento de los axones que cruzan de un hemisferio cerebral a otro [63,65]; no obstante, resulta plausible la existencia *in vivo* de diferentes isoformas, las cuales podrían desempeñar funciones distintas, dado que el gen parece presentar una maduración alternativa del ARNm [45]. El gen ortólogo en *Drosophila*, *Robo*, codifica un receptor de membrana implicado en una cadena de transducción de señales responsable de la regulación del crecimiento de axones y dendritas [66]. En *Xenopus laevis*, la unión al receptor Robo de Slit, un regulador negativo del crecimiento axonal, silencia el papel atractivo sobre los axones de la netrina-1, pero no su efecto estimulador del crecimiento, lo que permite modular de forma más precisa la velocidad y el sentido del crecimiento de los axones, y evitar así la confusión provocada por una posible competencia entre señales atractivas y repulsivas [67]. Finalmente, en el ratón, el gen se expresa en el córtex cerebral y en el tálamo en desarrollo, y lo hace de forma complementaria a Slit, de manera que presumiblemente participaría en la organización de las fibras que proyectan fuera del

córtex cerebral y en la de las proyecciones talamocorticales [68]. Numerosos autores han destacado la importancia que para el lenguaje tienen los circuitos corticoestriado-corticales, que permiten que información cortical sea reprocesada por los ganglios basales (encargados, entre otras cosas, de las tareas secuenciales necesarias para la fonación o la sintaxis) y reenviada nuevamente al córtex a través del tálamo [4,7,69-71]. Por otro lado, Hannula-Jouppi et al [63] han certificado la existencia de un menor nivel de expresión del gen en individuos que presentan dislexia. En conjunto, todas estas evidencias acerca de la función de *ROBO1* casan adecuadamente con los indicios de la existencia de una degradación de la integridad microestructural de la materia blanca de la región temporoparietal observados en los individuos afectados por el trastorno [72,73].

El sexto *locus* para la dislexia corresponde a la región cromosómica 18p11.2 (*DYX6*) [74]. Si bien no se ha logrado clonar gen alguno hasta la fecha a partir de él [75], lo cierto es que este *locus*, situado en las inmediaciones de la región centromérica del cromosoma 18, parece uno de los más prometedores desde el punto de vista de la significación estadística del análisis de ligamiento [74].

Existe un séptimo *locus* para el trastorno en el cromosoma 11, en concreto, en la región 11p15.5 (*DYX7*), al que apuntan los análisis de ligamiento realizados por Hsiung et al [76]. Esta región es particularmente rica en genes, por lo que teniendo en cuenta la imprecisión inherente al análisis de ligamiento en lo concerniente a la localización precisa de un *locus* sobre un determinado cromosoma, no ha podido establecerse aún con total seguridad la identidad del gen o genes afectados. Un candidato podría ser el gen *DRD4*, que codifica el receptor D₄ de la dopamina, puesto que en este caso la significación estadística del ligamiento es mayor [76]. El gen se expresa en el hipocampo y en el córtex frontal [77,78], que son regiones involucradas en la regulación de funciones ejecutivas, el procesamiento lingüístico, la memoria y la atención. Determinadas variantes polimórficas de este gen se han correlacionado, mediante análisis de ligamiento [79,80] y de asociación [81,82], con el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), fundamentalmente con la asociada a la presencia de siete repeticiones en tándem de un fragmento de 48 pb localizadas en el exón 3 (*DRD4 VNTR*), que codifica el tercer lazo de la porción citoplasmática del receptor (conviene tener presente que la longitud de este fragmento determina su afinidad por el neurotransmisor o su capacidad de interacción con el AMPc) [83,84]. Estos resultados parecen venir refrendados por la comorbilidad que se advierte frecuentemente entre la dislexia y el TDAH, tal como ya habían puesto de manifiesto otros estudios [85,86]. Sin embargo, no ha sido posible hasta el momento detectar de modo específico un ligamiento estadísticamente significativo entre la dislexia y alguno de los alelos del gen asociado al TDAH [76], por lo que en el caso de la dislexia podrían estar implicadas otras variantes polimórficas del gen (no ligadas al TDAH) o acaso algún gen próximo. Entre los candidatos se encuentra el gen *HRAS*, el cual codifica una GTP-asa que participa en la cadena de transducción de señales implicada en el crecimiento y la diferenciación neuronales, en la potenciación a largo plazo y en la plasticidad sináptica [87], y cuya mutación se ha asociado también con el autismo [88]. Otro gen potencialmente interesante es el gen de la secretina (*SCT*), que codifica un neuropéptido de la familia del VIP/glucagón, necesario para el correcto desarrollo del cerebro [89,90]. Otros dos genes potencialmente implicados podrían ser *STIMI* [91] y *MTR1*

(*TRPM5*) [92], cuyos productos participan en diversos procesos de interacción celular y transducción de señales, y que presumiblemente intervienen en la regulación del desarrollo del sistema nervioso y en la respuesta a los estímulos externos.

El octavo locus (*DYX8*) para la dislexia corresponde a la región cromosómica 1p34-p36 [93,94], mientras que el noveno (*DYX9*) se encontraría situado en Xq27.3 [95].

Evolución de los genes asociados a la dislexia

El análisis comparativo entre las secuencias de los genes relacionados hasta la fecha con la dislexia y las de los correspondientes genes homólogos y ortólogos presentes en otros organismos resulta particularmente interesante, desde el momento en que contribuye a determinar en qué medida los circuitos y estructuras neuronales encargados del procesamiento lingüístico (y, específicamente, los responsables de la capacidad de lectura y deletreo) son exclusivos de la especie humana, así como a esclarecer el origen filogenético del programa genético responsable de su desarrollo, consolidación y funcionamiento, y la manera en que dicho programa se ha ido remodelando a lo largo de la evolución de nuestra especie. Conviene tener presente que este tipo de evidencias está resultando particularmente productivo en el caso de otros trastornos lingüísticos, fundamentalmente en lo concerniente a la variante del TEL asociada a la mutación del gen *FOXP2*. La proteína *FOXP2*, implicada en la regulación de la proliferación y/o el control de la diferenciación de poblaciones neuronales corticales y subcorticales que forman parte de los circuitos corticotalamoestriados asociados a la planificación motora y el aprendizaje [11], se encuentra entre las más conservadas evolutivamente. No obstante, la secuencia humana presenta dos sustituciones exclusivas localizadas en el exón 7, mientras que parece haber sido objeto de una selección positiva durante la reciente historia evolutiva de nuestra especie [96,97], de manera que la secuencia actual habría quedado fijada hace alrededor de 200.000 años, coincidiendo, precisamente, con la aparición del hombre moderno [98]. Se ha sugerido que estas modificaciones tan recientes de la secuencia del gen habrían dado lugar a algún tipo de remodelación anatómica y funcional del sustrato neuroanatómico responsable del lenguaje, que es considerablemente antiguo, de forma que, en particular, podrían haber permitido la amplificación de las funciones motoras asociadas en el resto de los primates (y, presumiblemente, en los homínidos primitivos) al área de Broca, con objeto de facilitar la aparición de la sintaxis y optimizar el procesamiento fonológico o la memoria de trabajo verbal, o bien con el objetivo de reclutar al área de Broca para el lenguaje hablado (o incluso para ambas cosas); no obstante, también resulta bastante plausible que los cambios acaecidos en la proteína hubieran causado una amplificación o remodelación de las tareas de procesamiento secuencial asociadas a los ganglios basales, permitiendo así la aparición de la sintaxis [99].

En lo que atañe a los genes asociados a la dislexia, la información más precisa concierne a la proteína *DYX1C1*, cuyo grado de conservación evolutiva es significativamente menor que el de *FOXP2*, por lo que se espera que presente un número considerablemente mayor de variantes [48]. La identidad entre la secuencia proteínica humana y la de ratón es sólo del 78%, mientras que el número de aminoácidos diferentes existentes entre la proteína humana y las correspondientes a los primates más evolucionados es superior al encontrado en el caso de *FOXP2* (así, por ejemplo, este número ascendería a siete en el

caso del chimpancé común, o a doce, en el del orangután), siendo la tasa de divergencia de la secuencia codificadora del gen *DYX1C1* hasta tres veces superior a la de *FOXP2* [39]. Dada esta elevada tasa de divergencia, así como la localización de las sustituciones en relación con los dominios funcionales de la proteína, Taipale et al [39] destacan la relevancia que tendría el análisis de este gen en la dilucidación del patrón de modificación de las funciones cerebrales a lo largo de la evolución de los primates, que habría que buscar fundamentalmente en la remodelación del motivo de unión al factor transcripcional Elk-1 y, probablemente, también en la de la porción carboxiloterminale de la proteína.

Con respecto al gen *DCDC2*, lo cierto es que no se ha podido determinar aún el patrón de selección que ha experimentado durante la reciente historia evolutiva de nuestra especie. Sin embargo, como se indicó anteriormente, este gen pertenece a una amplia familia de genes caracterizados por la presencia de uno o más motivos doblecortina de unión a microtúbulos, cuyo patrón evolutivo resulta particularmente interesante. En los organismos unicelulares animales más sencillos existía un único gen de estas características, cuya evolución ulterior se habría producido mediante tres procesos diferentes: una duplicación del gen completo, una duplicación de los motivos doblecortina (de forma que el aminoterminal, con mayor afinidad por los microtúbulos ensamblados, presenta un mayor grado de conservación que el carboxiloterminale, que también manifiesta una afinidad por la tubulina no polimerizada) y la generación de nuevos dominios (en general, con actividad cinasa, aunque también de motivos HELP y de repeticiones WD), habitualmente relacionados con la unión a los microtúbulos [100]. Por otro lado, a lo largo de la evolución se ha modificado el patrón de expresión de estos genes, de forma que algunos de ellos habrían terminado especializándose en el control de la proliferación neuronal de determinadas áreas cerebrales [100]. En algunos casos se observa, por último, una correlación significativa entre ortólogos y parálogos y sus respectivos niveles de expresión [100], lo que indicaría la existencia de un elevado grado de conservación del control de los procesos regulados por las correspondientes proteínas; sin embargo, *DCDC2* es precisamente uno de los casos en los que dicho grado de correlación resulta menor.

Finalmente, el gen *ROBO1* ha evolucionado rápidamente durante la reciente historia evolutiva del ser humano, de modo que se pueden encontrar hasta siete aminoácidos diferentes cuando se compara la proteína humana con la de chimpancé, y veinte, si la comparación se efectúa entre las secuencias aminoácídicas humana y de orangután. En conjunto, estos datos sugieren que se habría producido un cambio en la presión de selección sobre el gen hace entre 12 y 16 millones de años, una vez que tuvo lugar la separación entre el linaje de los orangutanes y el que incluye a gorilas, chimpancés y seres humanos [63]. Aunque la tasa de selección del gen, estimada según el cociente dN/dS, no es muy elevada, está sin embargo en consonancia con la de otros genes que se expresan en el cerebro y que han experimentado una selección positiva durante la reciente historia evolutiva de la especie humana [101] y, en particular, con la de otros genes implicados en la regulación del crecimiento y la adecuada proyección de los axones, como *SLIT1* (cuyo producto, como se ha indicado, es un ligando de *ROBO1*), *SEMA4F* y *EPHA6*.

En conjunto, estas evidencias parecen sugerir que los circuitos neuronales responsables de nuestra capacidad de lectura y deletreo podrían ser, en gran medida, el resultado de un proceso

de reciclado de elementos (moleculares, ontogenéticos, citológicos, histológicos) presentes en nuestra especie como resultado de su historia evolutiva, como también lo sería, de forma más específica, el programa genético responsable de su organización y funcionamiento.

COMORBILIDAD DE LA DISLEXIA Y OTROS TRASTORNOS DEL LENGUAJE

Frecuentemente se ha constatado la significativa comorbilidad que manifiestan diferentes trastornos neuropsiquiátricos que se inician en la infancia y que presentan como característica común la existencia de un déficit en la capacidad de aprendizaje y de adquisición de competencias específicas (capacidad de lectura, lenguaje, escritura, atención) [102]. La razón más plausible de este fenómeno se encuentra seguramente, y al margen de los posibles casos de fenocopia, en la existencia de efectos pleiotrópicos causados, como se discute a continuación, por la interacción de alguno (o algunos) de los diversos genes que influyen en la capacidad de aprendizaje [103], lo que sugeriría que todos estos trastornos del aprendizaje comparten una base genética parcialmente común. Además de la comorbilidad que se advierte entre la dislexia y el TDAH, a la que se hizo mención anteriormente, la dislexia manifiesta una significativa comorbilidad con otros trastornos del lenguaje, como el TEL y el denominado trastorno de los sonidos del habla (SSD, del inglés *speech-sound disorder*).

Relación entre la dislexia y el TEL

Los individuos que presentan TEL suelen terminar manifestando alguna forma de dislexia a lo largo de su desarrollo. En principio, el TEL se describe como un síndrome que se considera presente en aquellos niños cuyo desarrollo ontogenético lingüístico es anormal, sin que exista para ello una razón evidente de orden no lingüístico, en particular, un problema auditivo, una disfunción neurológica, un retraso mental o cognitivo general, o una exposición insuficiente o inadecuada a estímulos lingüísticos durante el crecimiento debido a las características socioeducativas del medio en que viven [10,104]. La comorbilidad entre el TEL y la dislexia podría explicarse por el hecho de que, en gran medida, el primero parece deberse igualmente a un déficit de 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 [28,105]. De todos modos, se ha sugerido que podría existir un segundo déficit causante del TEL, que sería el que afectaría a la capacidad de resolución temporal, de manera que impediría discriminar de forma efectiva entre estímulos breves o muy próximos, y, en consecuencia, afectaría fundamentalmente a la percepción y en último término a la capacidad de decodificación. Este déficit resultaría también particularmente coincidente con el que se ha propuesto en el caso de la dislexia como alternativo a la disfunción de los circuitos implicados en el análisis fonológico, a saber, la incapacidad de procesamiento (y discriminación) de impulsos sensoriales de carácter acústico que se sucedan a gran velocidad (*vid. supra*). Por lo demás, y al igual que sucede en el caso de la dislexia, parecen existir diferentes subtipos de TEL (trastornos fonológicos, expresivos y expresivo-receptivos). El cuadro del trastorno que surge del análisis de dichos subtipos puede servir de modelo para una caracterización más precisa de la dislexia, especialmente en lo que se refiere a la idea de que lo que se viene

considerando como una afección única podría consistir realmente en un conglomerado de diferentes trastornos con una etiología parecida (resultantes cada uno de ellos de un déficit distinto), de tal modo que cada una de estas disfunciones incrementaría la probabilidad de desarrollar un trastorno del lenguaje susceptible de describirse clínicamente como dislexia (es cierto que se ha sugerido que los diferentes subtipos podrían no corresponderse con afecciones diferentes, sino que serían el resultado de la aplicación en su diagnóstico de distintos criterios estadísticos a diferentes test psicométricos estandarizados). A su vez, los distintos déficits tendrían seguramente una causa genética distinta, de manera que sería preciso considerar la dislexia como un carácter cuantitativo, donde el efecto de los genes (principales, secundarios y de riesgo) es eminentemente probabilístico.

En todo caso, y en atención a la comorbilidad detectada entre el TEL y la dislexia, se ha propuesto que ambos trastornos podrían poseer, en efecto, una base genética parcialmente común [106], de forma que los genes en cuestión participarían en el establecimiento y el funcionamiento de la memoria fonológica a corto plazo [107]. No obstante, hasta el momento, la conclusión de los análisis realizados sugiere que ninguno de los *loci* asociados al TEL se solapa realmente con los asociados a la dislexia [108]. En particular, se ha constatado específicamente la ausencia de mutaciones en el gen *FOXP2*, y en concreto, en aquellos casos en los que los análisis de ligamiento parecían sugerir la existencia de una asociación entre la dislexia y la región 7q32, próxima a aquella en la que se encuentra dicho gen [61], si bien es cierto que no puede descartarse que las hipotéticas mutaciones podrían estar presentes en la región promotora del gen. Por otro lado, el análisis llevado a cabo por el SLI Consortium [109,110] para determinar los *loci* relacionados con el TEL ha constatado la existencia de un ligamiento significativo entre el *locus* 16q24 (*SL11*) –asociado preferentemente al criterio de repetición de términos no lingüísticos, que se considera que evalúa la memoria de trabajo fonológica– y tres variables que evaluaban la capacidad de lectura –lectura básica, deletreo y comprensión lectora–. Del mismo modo, Bartlett et al [111] concluyeron que debería existir un tercer QTL relacionado con el TEL, localizado en 13q21 (*locus SL13*), fuertemente asociado al criterio fenotípico del trastorno de la capacidad de lectura, así como un *locus* adicional, con menor probabilidad aún que el anterior, asociado al componente fenotípico del ‘problema en la lectura’ y localizado en 17q23. Es evidente que ambos *loci* resultan particularmente atractivos en el caso de la dislexia.

Relación entre la dislexia y el SSD

El SSD es una afección particularmente compleja desde el punto de vista conductual, pero suele manifestarse en forma de errores en la generación de los sonidos del habla, provocados por problemas en la articulación, el procesamiento fonológico o el procesamiento lingüístico [112]. Este trastorno presenta una comorbilidad significativa con los TEL y con la dislexia [112] y parece tener una causa genética [113], de forma que el *locus* implicado parece corresponderse con 3p12-q13 [114]. De los diversos componentes implicados en la producción de los sonidos del habla analizados por Stein et al [113] (memoria fonológica, representación fonológica, articulación, vocabulario receptivo, vocabulario expresivo, capacidad de lectura, capacidad de decodificación y capacidad de comprensión), el ligamiento más significativo fue el que tuvo lugar precisamente entre el *locus* 3p12-q13 y el componente de la memoria fonológica. Como

quiera que en dicho *locus* se halla localizado el gen *ROBO1*, estos resultados parecen corroborar que existiría, efectivamente, en esta región un QTL relevante tanto para la dislexia como para el SSD, correspondiente a dicho gen, del mismo modo que reforzarían la idea de la implicación del gen *ROBO1* en la organización y funcionamiento de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento fonológico.

QUÉ PODEMOS ESPERAR DE UN ANÁLISIS MOLECULAR DE LAS BASES GENÉTICAS DE LA DISLEXIA

Limitaciones metodológicas: clonación posicional, endofenotipos y genes

El análisis molecular de la dislexia, al igual que sucede con el de otros trastornos cognitivos de índole lingüística, recurre fundamentalmente a la estrategia metodológica de la clonación posicional, la cual, partiendo de individuos que se diagnostican como afectados por el trastorno en virtud de una serie de criterios de carácter clínico bien establecidos, permite idealmente asociar el fenotipo anómalo a un determinado fragmento cromosómico, de manera que la mutación del gen o de los genes contenidos presumiblemente en éste debería dar lugar o ser un componente causal importante de la dislexia. Si bien esta metodología es la más precisa y productiva de las disponibles actualmente, y ha permitido la identificación de diversos genes relacionados con el trastorno –como se ha puesto de manifiesto en este trabajo–, su utilización no está exenta de problemas y limitaciones, que condicionan indefectiblemente los modelos de regulación genética propuestos en el caso de la dislexia. Conviene tener presente que la relevancia de los resultados obtenidos depende, en gran medida, de una caracterización fenotípica exacta del trastorno, lo cual no siempre es fácil o puede hacerse de forma incontrovertible, teniendo en cuenta, además, la multiplicidad de subtipos existentes y el posible grado de solapamiento que a menudo se advierte con otros trastornos fenotípicamente relacionados. Estas circunstancias dan lugar a que, mientras que en la mayor parte de los análisis de ligamiento empleados en la identificación de genes implicados en trastornos de carácter no cognitivo el fenotipo anormal se suele caracterizar en términos de todo o nada (afectado/no afectado), en el caso de un trastorno como la dislexia esta categorización resulta ineficaz. Por un lado, porque parece más adecuado describir el trastorno en términos de un continuo, esto es, como el resultado de la interacción cuantitativa y cualitativa de numerosos factores genéticos interdependientes, cada uno con un efecto menor, y de éstos con el ambiente en que se desarrolla el individuo (en esta caracterización del trastorno se fundamenta la aproximación genética basada en la identificación de QTL), en lugar de seguir considerándolo una categoría *per se* o un conjunto de rasgos asociados. Por otro lado, porque una categorización todo/nada no puede dar cuenta de las influencias genéticas que determinan la variabilidad que también se observa en los grupos considerados como normales, lo que sugiere una vez más la idoneidad de un análisis genético basado en QTL, que incorporan datos cuantitativos al análisis estadístico [115].

Con todo, la caracterización clínica del afectado no parece ser en sí misma el mejor punto de partida para el análisis de ligamiento o de asociación. La razón fundamental estriba en que suele dar lugar habitualmente a resultados que tienden a interpretarse como indicativos de la existencia de una comorbilidad entre diferentes síndromes o de la implicación de un mismo ale-

lo en diferentes trastornos (lo cual no significa, en modo alguno, que ambos fenómenos no puedan suceder realmente, si bien conviene descartar aquellos casos debidos a este tipo de cuestiones metodológicas). Por esta razón, comienza también a preferirse el uso de los endofenotipos, que pueden definirse como cualquier componente cuantificable del espacio comprendido entre el trastorno disléxico y los genes, y que pueden tener un carácter cognitivo, neuroanatómico, neurofisiológico, endocrino o bioquímico [116]. El análisis de los endofenotipos proporciona evidencias más directas de las causas genéticas de un determinado trastorno cognitivo que el análisis sindrómico, justificando la idoneidad de una descomposición (o deconstrucción) de los procesos cognitivos [117]. Asimismo, bajo el recurso metodológico al análisis de los endofenotipos subyace la idea de que resulta más fácil identificar los genes implicados en una determinada faceta de la cognición si se estudian aspectos concretos del funcionamiento del cerebro, a pesar de que cada uno de los genes así identificados sólo puede explicar una pequeña parte de la varianza de la capacidad cognitiva en cuestión (aunque explicará gran parte de la varianza del endofenotipo a partir de cuyo análisis se haya identificado) [118,119]. En el caso particular de la dislexia, un candidato evidente sería el de la memoria fonológica a corto plazo. Finalmente, conviene tener presente que el recurso al análisis de los endofenotipos no sólo contribuiría a simplificar el diagnóstico de un trastorno como la dislexia, sino que permitiría discutir con mayor fundamento, rigor y productividad los resultados obtenidos a partir de los modelos animales del trastorno [120-122], los cuales, en lugar de limitarse simplemente a ser análogos conductuales de éste, podrían proporcionar y permitir el estudio de componentes homólogos a los implicados en dicho trastorno en el ser humano [116].

Un último problema que plantea la clonación posicional estriba en que el hecho de que permita establecer correlaciones genotipo-fenotipo en ausencia de cualquier dato acerca de la etiología de una disfunción cognitiva supone, a menudo, obviar o minusvalorar el relevante papel que desempeñan los mecanismos moleculares y reguladores del desarrollo en dicha etiología, esto es, la importancia del contexto biológico y ontogenético, lo que puede llevar a conclusiones erróneas acerca del verdadero papel de los genes (*vid. infra*) y, sobre todo, acerca de la genuina naturaleza de la relación causal existente entre el genotipo y el fenotipo [115]. Esta circunstancia condiciona indefectiblemente nuestros esfuerzos por tratar de identificar ‘genes de la dislexia’ (de hecho, la idea de que determinados genes controlan aspectos concretos del comportamiento es ciertamente incorrecta y, cuando menos, una simplificación manifiesta), en el sentido de que, si bien se ha logrado un cierto éxito en la localización cromosómica y en la caracterización molecular de los factores que influyen en dicho trastorno (como, por ejemplo, *DYX1C1*, *DCDC2* o *ROBO1*), no se ha conseguido hacer lo propio en lo que atañe a la identificación de los múltiples alelos que le confieren susceptibilidad [45].

De la comorbilidad a la propuesta de un modelo de regulación genética del desarrollo de los circuitos responsables de la capacidad de lectura y deletreo

La comorbilidad observada entre la dislexia y otros trastornos del lenguaje presupone seguramente la existencia de procesos de desarrollo semejantes de los circuitos neuronales implicados, regulados por programas genéticos que se solaparían parcialmente. Desde el punto de vista estrictamente genético, la complejidad fundamental que supone llevar a cabo un análisis mole-

cular de la capacidad de lectura (y, por inclusión, de la dislexia) se debe a que, al igual que sucede con otros aspectos del comportamiento, se trata de un fenotipo complejo, determinado por la interacción no lineal de diversos factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

En todo caso, las propiedades estructurales y funcionales de los genes implicados en la dislexia, así como las cuestiones discutidas hasta el momento acerca de los problemas que plantea su clonación posicional, la pertinencia del uso de los endofenotipos en su identificación y las diversas causas que explicarían la comorbilidad que se advierte entre la dislexia y otros trastornos del lenguaje, sugerirían que:

- El papel de los genes identificados hasta el momento en el caso de la dislexia consiste simplemente en la síntesis de una determinada proteína, con una función fisiológica concreta, pero no en la determinación de un carácter *per se*.
- Un mismo gen desempeña funciones diferentes en momentos y lugares distintos durante el desarrollo del organismo, como sucede, por ejemplo, con el gen *DYX1C1* (pleiotropismo).
- Diversos genes contribuyen, cada uno en una pequeña proporción, al desarrollo y mantenimiento de las estructuras neuronales responsables de la capacidad de lectura y deletreo (poligenismo); así, se han propuesto hasta un total de nueve *loci* diferentes y se han identificado, al menos, tres genes distintos.
- Lo relevante no es sólo el papel que desempeña cada uno de los genes en particular, ni siquiera el hecho de que intervengan múltiples genes, sino el equilibrio existente, en un determinado momento y en un lugar concreto, entre los productos codificados por el conjunto de genes implicados (gradientes o combinaciones específicas de moléculas señalizadoras). Dicho equilibrio, particularmente complejo, explicaría además la variabilidad fenotípica que presenta la dislexia, así como la variabilidad genotípica de los individuos disléxicos o susceptibles de serlo (presencia de alelos de riesgo en individuos no afectados, individuos afectados que no presentan alelos de riesgo, diversos grados de afección en individuos con los mismos alelos de riesgo). Como se apuntó anteriormente, es lo que sucede característicamente en el caso del gen *DYX1C1*.
- La actividad de los genes responsables del desarrollo y el funcionamiento de los circuitos neuronales implicados en la capacidad de lectura y de deletreo se ve condicionada de una manera particularmente significativa por el contexto molecular y ontogenético y, desde luego, por el ambiente en que se desarrolla el individuo, que en ocasiones puede dar lugar a fenómenos compensatorios que modifican en gran medida, y de forma difícil de predecir, el fenotipo final (de ahí la importancia y la efectividad de la terapia prolongada).
- La relación entre los genes y la dislexia es mediata, en el sentido de que la capacidad de lectura y deletreo no se agota en la información que contiene la secuencia codificadora de los genes relevantes para ésta, puesto que: a) depende también de otros factores (como su perfil transcripcional o la capacidad de las proteínas que codifican de realizar diversas funciones en la célula); b) el componente molecular implicado en dicha capacidad de lectura se encuentra íntimamente relacionado con los componentes celular, fisiológico, funcional, macroestructural y fenotípico de la misma; y c) el propio acto de lectura y el contexto en que se produce regulan la respuesta de todo el sistema, incluyendo la expresión

de los genes que, de forma simplista, se consideran el punto de llegada del análisis biológico del fenómeno.

Aunque la información de que disponemos hasta la fecha en lo concerniente a los fundamentos genéticos de la dislexia es particularmente escasa y fragmentaria, resulta plausible aventurar que, como sucede en general en el caso de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento lingüístico, el establecimiento y el funcionamiento de los circuitos responsables de la capacidad de lectura y deletreo debería ser una consecuencia de un doble programa de desarrollo. Un primer subprograma obedecería a un complejo mecanismo de regulación genética, que tendría especial importancia en las etapas iniciales de la ontogenia cerebral y que coordinaría la proliferación, la migración y, hasta cierto punto, la especialización anatómica y funcional de las neuronas que constituyen las regiones asociadas a la capacidad de lectura, así como la organización básica de los circuitos neuronales en que se integran dichas neuronas, los cuales resultarían del establecimiento de patrones de interconexión sináptica programados en respuesta a la expresión de diversos genes que permiten mantener o estabilizar a la neurona madura. Dentro de este programa sería posible distinguir tres tipos de genes:

- Los relacionados directamente con procesos de desarrollo cerebral –proliferación y migración neuronales, crecimiento de los axones, interconexión dendrítica, mielinización y, hasta cierto punto, actividad sinaptogénica y regresión (y consolidación) de las conexiones neuronales interregionales e intrarregionales de carácter general–, como sería el caso de *DYX1C1*, *DCDC2* o *ROBO1*.
- Los que, al interactuar con los anteriores, determinan la identidad anatómica y funcional de las diferentes estructuras (o módulos o circuitos) neuronales, como ocurriría con *KIAA0319*, si al final se demuestra su asociación con el trastorno.
- Factores transcripcionales, responsables de la modulación de la expresión de los dos tipos de genes anteriores en términos espaciales y temporales.

Por otra parte, debería existir un segundo subprograma de regulación del desarrollo y el funcionamiento de los centros neuronales implicados en la lectura y el deletreo, que tendría un carácter fundamentalmente local, y que sería más importante en las etapas subsiguientes de la ontogenia cerebral. De este segundo subprograma dependerían las características citoarquitectónicas más detalladas de dichos centros, de forma que se encargaría de regular con gran precisión el tamaño y la distribución de las poblaciones de neuronas que los integran, así como de perfilar con exactitud el diseño de los circuitos neuronales que contienen, generando de este modo estructuras neuronales plenamente activas. Su naturaleza sería fundamentalmente fisiológica (si bien en último término deben estar implicados también numerosos genes, como ha puesto de manifiesto el reciente análisis del proteoma sináptico [123]), por cuanto consistiría en los diversos cambios estructurales y funcionales que se producen tras el establecimiento de los contactos iniciales entre las neuronas, así como en las modificaciones que alteran cuantitativamente la intensidad de la sinapsis y que constituyen una respuesta a la propia actividad neuronal y a los estímulos ambientales. En términos celulares, estos procesos implicarían una modulación limitada del desarrollo axonal y consistirían fundamentalmente en la síntesis y la captación de factores de crecimiento y quimiotácticos, así como en la estabilización o desestabilización sinápticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinker S, Bloom P. Natural language and natural selection. *Behav Brain Sci* 1990; 13: 707-27, 765-84.
2. Chomsky NA. Syntactic structures. The Hague: Mouton; 1957.
3. Chomsky NA. Knowledge of language: its nature, origin and use. New York: Praeger; 1986.
4. Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol* 2002; 45: 36-62.
5. Greenfield PM. Language, tools and brain: the ontogeny and phylogeny of hierarchically organized sequential behavior. *Behav Brain Sci* 1991; 14: 531-77.
6. Elman J, Bates E, Johnson M, Karmiloff-Smith A, Parisi D, Plunkett K. Rethinking innateness: a connectionist perspective on development. Cambridge: MIT Press; 1997.
7. Lieberman P. Human language and our reptilian brain. The subcortical bases of speech, syntax and thought. Cambridge: Harvard University Press; 2000.
8. Hauser MD, Chomsky N, Fitch WT. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science* 2002; 298: 1569-79.
9. Fodor JA. The modularity of mind. An essay on faculty psychology. Cambridge: MIT Press; 1983.
10. Bishop DVM, Leonard L. Speech and language impairments in children: causes, characteristics, intervention and outcome. Oxford: Psychology Press; 2001.
11. Benítez-Burraco A. *FOXP2*: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos, moleculares. *Rev Neurol* 2005; 40: 671-82.
12. Olson RK. Dyslexia: nature and nurture. *Dyslexia* 2002; 8: 143-59.
13. Paulesu E, Demonet JF, Fazio F, McCrory E, Chanoine V, Brunswick N, et al. Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science* 2001; 291: 2165-7.
14. Smith SD, Gilger JW, Pennington BF. Dyslexia and other specific learning disorders. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. Principles and practice of medical genetics. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 1767-89.
15. Shaywitz BA, Fletcher J, Shaywitz SE. Defining and classifying learning disabilities and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1995; 10: S50-7.
16. Olson RK, Forsberg H, Wise B. Genes, environment, and the development of orthographic skills. In Berninger VW, ed. The varieties of orthographic knowledge. I: theoretical and developmental issues. Dordrecht: Kluwer; 1994. p. 27-71.
17. Ramus F. Genes, brain, and cognition: a roadmap for the cognitive scientist. *Cognition* 2006; 101: 247-69.
18. Woodcock RW, Johnson MB. Woodcock-Johnson psycho-educational battery –revised (WJ-R). Allen: Developmental Learning Materials; 1989.
19. Shaywitz SE, Shaywitz BA. Dyslexia (specific reading disability). *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1301-9.
20. Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8939-44.
21. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 101-10.
22. Demonet JF, Taylor MJ, Chaux Y. Developmental dyslexia. *Lancet* 2004; 363: 1451-60.
23. Temple E, Poldrack RA, Protopoulos A, Nagarajan S, Salz T, Tallal P, et al. Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 13907-12.
24. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Constable RT, Mencl WE, et al. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 2636-41.
25. Temple E, Deutsch GK, Poldrack RA, Miller SL, Tallal P, Merzenich MM, et al. Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 2860-5.
26. Merzenich MM, Jenkins WM, Johnston P, Schreiner C, Miller SL, Tallal P. Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science* 1996; 271: 76-80.
27. Tallal P, Miller SL, Bedi G, Byrna G, Wang X, Nagarajan SS, et al. Language comprehension in language-learning impaired improved with acoustically modified speech. *Science* 1996; 271: 81-3.
28. Bishop DVM. The role of genes in the etiology of specific language impairment. *J Commun Disord* 2002; 35: 311-28.
29. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 1985; 18: 222-33.
30. Humphreys P, Kaufmann WE, Galaburda AM. Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol* 1990; 2: 727-38.
31. Eckert M. Neuroanatomical markers for dyslexia: a review of dyslexia structural imaging studies. *Neuroscientist* 2004; 10: 362-71.
32. Francks C, MacPhie IL, Monaco AP. The genetic basis of dyslexia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 483-90.
33. Olson RK, Datta H, Gayan J, DeFries JC. A behavioral-genetic analysis of reading disabilities and component processes. In Klein R, McMullen P, eds. Converging methods for understanding reading and dyslexia. Cambridge: MIT Press; 1999. p. 133-55.
34. Rumsey JM, Horwitz B, Donohue BC, Nace K, Maisog JM, Anderson P. Phonological and orthographic components of word recognition: a PET-rCBF study. *Brain* 1997; 120: 739-59.
35. Marlow AJ, Fisher SE, Francks C, MacPhie IL, Cherny SS, Richardson AJ, et al. Use of multivariate linkage analysis for dissection of a complex cognitive trait. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 561-70.
36. Grigorenko EL, Wood FB, Meyer MS, Hart LA, Speed WC, Shuster A, et al. Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 27-39.
37. Schulte-Körne G, Grimm T, Nothen MM, Müller-Myhsok B, Cichon S, Vogt IR, et al. Evidence for linkage of spelling disability to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 279-82.
38. Morris DW, Robinson L, Turic D, Duke M, Webb V, Milham C, et al. Family-based association mapping provides evidence for a gene for reading disability on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 843-8.
39. 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 U S A* 2003; 100: 11553-8.
40. Blatch GL, Lässle M. The tetratricopeptide repeat: a structural motif mediating protein-protein interactions. *BioEssays* 1999; 21: 932-9.
41. Goldstein LS. Kinesin molecular motors: transport pathways, receptors, and human disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6999-7003.
42. Ramarao MK, Bianchetta MJ, Lanken J, Cohen JB. Role of rapsyn tetratricopeptide repeat and coiled-coil domains in self-association and nicotinic acetylcholine receptor clustering. *J Biol Chem* 2001; 276: 7475-83.
43. Wang Y, Paramasivam M, Thomas A, Bai J, Kaminen-Ahola N, Kere J, et al. *DYX1C1* functions in neuronal migration in developing neocortex. *Neuroscience* 2006; 143: 515-22.
44. Bai JL, Ramos RL, Ackman JB, Thomas AM, Lee RV, LoTurco JJ. RNAi reveals doublecortin is required for radial migration in rat neocortex. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1277-83.
45. Fisher SE, Francks C. Genes, cognition and dyslexia: learning to read the genome. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 250-7.
46. Cammarota M, Bevilacqua LRM, Ardenghi P, Paratcha G, Levi de Stein M, Izquierdo I, et al. Learning-associated activation of nuclear MAPK, CREB and Elk-1, along with Fos production, in the rat hippocampus after a one-trial avoidance learning: abolition by NMDA receptor blockade. *Mol Brain Res* 2000; 76: 36-46.
47. Berman DE. Modulation of taste-induced Elk-1 activation by identified neurotransmitter systems in the insular cortex of the behaving rat. *Neurobiol Learn Mem* 2003; 79: 122-6.
48. Grigorenko EL. The first candidate gene for dyslexia: turning the page of a new chapter of research. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 11190-2.
49. Fisher SE, Marlow AJ, Lamb J, Maestrini E, Williams DF, Richardson AJ, et al. A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 146-56.
50. Gayan J, Smith SD, Cherny SS, Cardon LR, Fulker DW, Brower AM, et al. Quantitative-trait locus for specific language and reading deficits on chromosome 6p. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 157-64.
51. Grigorenko EL, Wood FB, Meyer MS, Pauls DL. Chromosome 6p influences on different dyslexia-related cognitive processes: further confirmation. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 715-23.
52. Meng H, Smith SD, Hager K, Held M, Liu J, Olson RK, et al. *DCDC2* is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 17053-8.
53. Laing MA, Coonrod S, Hinton BT, Downie JW, Tozer R, Rudnicki MA, et al. Male sexual dysfunction in mice bearing targeted mutant alleles of the *PEA3* ets gene. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 9337-45.
54. Graef IA, Wang F, Charron F, Chen L, Neilson J, Tessier-Lavigne M, et al. Neurotrophins and netrins require calcineurin/NFAT signaling to stimulate outgrowth of embryonic axons. *Cell* 2003; 113: 657-70.
55. Schumacher J, Anthoni H, Dahdouh F, König IR, Hillmer AM, Kluck N, et al. Strong genetic evidence of *DCDC2* as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 52-62.

56. Francks C, Paracchini S, Smith SD, Richardson AJ, Scerri TS, Cardon LR, et al. A 77-kilobase region of chromosome 6p22.2 is associated with dyslexia in families from the United Kingdom and from the United States. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1046-58.
57. Cope N, Harold D, Hill G, Moskvina V, Stevenson J, Holmans P, et al. Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 581-91.
58. Paracchini S, Thomas A, Castro S, Lai C, Paramasivam M, Wang Y, et al. The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1659-66.
59. Fagerheim T, Raeymaekers P, Tonnesen FE, Pedersen M, Tranebjærg L, Lubs HA. A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2. *J Med Genet* 1999; 36: 664-9.
60. Kaminen N, Hannula-Jouppi K, Kestila M, Lahermo P, Muller K, Kaaranen M, et al. A genome scan for developmental dyslexia confirms linkage to chromosome 2p11 and suggests a new locus on 7q32. *J Med Genet* 2003; 40: 340-5.
61. Londin ER, Meng H, Gruen JR. A transcription map of the 6p22.3 reading disability locus identifying candidate genes. *BMC Genomics* 2003; 4: 25.
62. Petryshen TL, Kaplan BJ, Liu MF, Schmill de French N, Tobias R, Hughes ML, et al. Evidence for a susceptibility locus on chromosome 6q influencing phonological coding dyslexia. *Am J Med Genet* 2001; 105: 507-17.
63. Hannula-Jouppi K, Kaminen-Ahola N, Taipale M, Eklund R, Nopola-Hemmi J, Kaariainen H, et al. The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genet* 2005; 1: e50.
64. Dallol A, Forgacs E, Martínez A, Sekido Y, Walker R, Kishida T, et al. Tumour specific promoter region methylation of the human homologue of the *Drosophila* roundabout gene DUTT1 (ROBO1) in human cancers. *Oncogene* 2002; 21: 3020-8.
65. McGrath LM, Smith SD, Pennington BF. Breakthroughs in the search for dyslexia candidate genes. *Trends Mol Med* 2006; 12: 333-41.
66. Kidd T, Brose K, Mitchell KJ, Fetter RD, Tessier-Lavigne M, Goodman CS, et al. Roundabout controls axon crossing of the CNS midline and defines a novel subfamily of evolutionarily conserved guidance receptors. *Cell* 1998; 92: 205-15.
67. Stein E, Tessier-Lavigne M. Hierarchical organization of guidance receptors: silencing of netrin attraction by Slit through a Robo/DCC receptor complex. *Science* 2001; 291: 1928-38.
68. Bagri A, Marin O, Plump AS, Mak J, Pleasure SJ, Rubenstein JLR, et al. Slit proteins prevent midline crossing and determine the dorsoventral position of major axonal pathways in the mammalian forebrain. *Neuron* 2002; 33: 233-48.
69. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.
70. Ullman MT. The declarative/procedural model of lexicon and grammar. *J Psycholinguist Res* 2001; 30: 37-69.
71. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 131-8.
72. Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, et al. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 2000; 25: 493-500.
73. Deutsch GK, Dougherty RF, Bammer R, Siok WT, Gabrieli JD, Wandell B. Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex* 2005; 41: 354-63.
74. Fisher SE, Francks C, Marlow AJ, MacPhie IL, Newbury DF, Cardon LR, et al. Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia. *Nat Genet* 2002; 30: 86-91.
75. Fisher SE, DeFries JC. Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 767-80.
76. Hsiung GYR, Kaplan BJ, Petryshen TL, Lu S, Field LL. A dyslexia susceptibility locus (DYX7) linked to dopamine D4 receptor (DRD4) region on chromosome 11p15.5. *Am J Med Genet* 2004; 125B: 112-9.
77. Defagot MC, Malchiodi EL, Villar MJ, Antonelli MC. Distribution of D4 dopamine receptor in rat brain with sequence-specific antibodies. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 45: 1-12.
78. Primus RJ, Thurkauf A, Xu J, Yevich E, McInerney S, Shaw K, et al. Localization and characterization of dopamine D4 binding sites in rat and human brain by use of the novel D4 receptor-selective ligand [3H] NGD 94-1. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1020-7.
79. Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I, et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet* 2000; 96: 258-61.
80. McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del'Homme M, Cantor RM, et al. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000; 5: 531-6.
81. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2001; 105: 471-8.
82. Schmidt LA, Fox NA, Perez-Edgar K, Hu S, Hamer DH. Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 25-9.
83. Asghari V, Schoots O, Van Kats S, Ohara K, Jovanovic V, Guan HC, et al. Dopamine D4 receptor repeat: analysis of different native and mutant forms of the human and rat genes. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 364-73.
84. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65: 1157-65.
85. Purvis KL, Tannock R. Language abilities in children with attention deficit hyperactivity disorder, reading disabilities, and normal controls. *J Abnorm Child Psychol* 1997; 25: 133-44.
86. Shaywitz SE. Dyslexia. *N Engl J Med* 1998; 338: 307-12.
87. Zhu JJ, Qin Y, Zhao M, Van Aelst L, Malinow R. Ras and Rap control AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Cell* 2002; 110: 443-555.
88. Comings DE, Wu S, Chiu C, Muhleman D, Sverd J. Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 1996; 63: 25-32.
89. Nussdorfer GG, Bahcelioglu M, Neri G, Malendowicz LK. Secretin, glucagon, gastric inhibitory polypeptide, parathyroid hormone, and related peptides in the regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Peptides* 2000; 21: 309-24.
90. Yung WH, Leung PS, Ng SS, Zhang J, Chan SC, Chow BK. Secretin facilitates GABA transmission in the cerebellum. *J Neurosci* 2001; 21: 7063-8.
91. Parker NJ, Begley CG, Smith PJ, Fox RM. Molecular cloning of a novel human gene (D11S4896E) at chromosomal region 11p15.5. *Genomics* 1996; 37: 253-6.
92. Prawitt D, Enklaar T, Klemm G, Gartner B, Spangenberg C, Winterpacht A, et al. Identification and characterization of MTR1, a novel gene with homology to melastatin (MLSN1) and the trp gene family located in the BWS-WT2 critical region on chromosome 11p15.5 and showing allele-specific expression. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 203-16.
93. Rabin M, Wen XL, Hepburn M, Lubs HA, Feldman E, Duara R. Suggestive linkage of developmental dyslexia to chromosome 1p34-p36. *Lancet* 1993; 342: 178.
94. Froster U, Schulte-Körne G, Hebebrand J, Renschmidt H. Cosegregation of balanced translocation (1,2) with retarded speech development and dyslexia. *Lancet* 1993; 342: 178-9.
95. De Kovel CGF, Hol FA, Heister JGAM, Willems JJHT, Sandkuijl LA, Franke B, et al. Genomewide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family. *J Med Genet* 2004; 41: 652-7.
96. Enard W, Przeworski M, Fisher SE, Lai CSL, Wiebe V, Kitano T, et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* 2002; 418: 869-72.
97. Zhang J, Webb DM, Podlaha O. Accelerated protein evolution and origins of human-specific features. *Foxp2* as an example. *Genetics* 2002; 162: 1825-35.
98. Arsuaga JL. El collar del Neanderthal. En busca de los primeros pensadores. Barcelona: Plaza & Janés; 2002.
99. Benítez-Burraco A. FOXP2: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. II. Implicaciones para la ontogenia, la filogenia del lenguaje. *Rev Neurol* 2005; 41: 37-44.
100. Reiner O, Coquille FM, Peter B, Levy T, Kaplan A, Sapir T, et al. The evolving doublecortin (DCX) superfamily. *BMC Genomics* 2006; 7: 188.
101. Dorus S, Vallender EJ, Evans PD, Anderson JR, Gilbert SL, Mahowald M, et al. Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens*. *Cell* 2004; 119: 1027-40.
102. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 57-87.
103. Willcutt EG, Pennington BF, Smith SD, Cardon LR, Gayán J, Knopik VS, et al. Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6p is pleiotropic for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2002; 114: 260-8.
104. Leonard LB. Children with specific language impairment. Boston: MIT Press; 2002.
105. Bishop DVM, Bishop SJ, Bright P, James C, Delaney T, Tallal P. Different origin of auditory and phonological processing problems in children with language impairment: evidence from a twin study. *J Speech Lang Hear Res* 1999; 42: 155-68.

106. Bishop DVM. Genetic influences on language impairment and literacy problems in child. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 189-98.
107. Newbury DF, Bishop DV, Monaco AP. Genetic influences on language impairment and phonological short-term memory. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 528-34.
108. Fisher SE, Lai CSL, Monaco AP. Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 57-80.
109. SLI Consortium. A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 384-98.
110. SLI Consortium. Highly significant linkage to the SLI1 locus in an expanded sample of individuals affected by specific language impairment. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1225-38.
111. Bartlett CW, Flax JF, Logue MW, Vieland VJ, Bassett AS, Tallal P, et al. A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 45-55.
112. 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: 1461-81.
113. Stein CM, Schick JH, Taylor HG, Shriberg LD, Millard C, Kundtz-Kluge A, et al. Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 283-97.
114. Nopola-Hemmi J, Myllyluoma B, Haltia T, Taipale M, Ollikainen V, Ahonen T, et al. A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3. *J Med Genet* 2001; 38: 658-64.
115. Fisher SE. Tangled webs: tracing the connections between genes and cognition. *Cognition* 2006; 101: 270-97.
116. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav* 2006; 5: 113-9.
117. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-45.
118. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998; 21: 102-5.
119. Almasy I, Blangero J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *Am J Med Genet* 2001; 105: 42-4.
120. Galaburda AM. Developmental dyslexia and animal studies: at the interface between cognition and neurology. *Cognition* 1994; 50: 133-49.
121. Clark MG, Rosen GD, Tallal P, Fitch RH. Impaired processing of complex auditory stimuli in rats with induced cerebrocortical microgyria: an animal model of developmental language disabilities. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 828-39.
122. Yip MJ. The search for phonology in other species. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 442-6.
123. Grant SG. Systems biology in neuroscience: bridging genes to cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 577-82.

THE MOLECULAR BASES OF DYSLEXIA

Summary. Introduction. *The recent identification and cloning of the first genes with a mutation linked to dyslexia is starting to allow researchers to achieve a more precise characterisation of both the disorder itself and the functioning of the neuronal circuits responsible for the ability to read and spell.* Development. *The dyslexia-related genes that have been characterised to date appear to be involved in controlling the migration of certain neuronal lineages, as well as in regulating axonal growth. Furthermore, there seems to be a satisfactory match between their dysfunction and some of the structural and functional anomalies detected in individuals affected by the disorder. In some cases there has been a positive selection of certain modifications to their sequencing during the recent developmental history of the human kind.* Conclusions. *Molecular analysis of the endophenotypes associated with dyslexia and the search for the alleles that make the individual susceptible to the disorder (apart from the search for the genes that have a direct influence in the disorder, which researchers are beginning to identify) will make it possible, some time in the future, to reach a more precise characterisation of the components of the genetic regulation programme that modulates the organisation and activity of the neuronal centres related to the capacity to read. Many of these centres are likely to be common to other programmes governing the development of neuronal circuits linked to linguistic processing and the learning and acquisition of new capacities. It will also make it possible to carry out a more exact assessment of how this programme is affected by the molecular and ontogenetic context, as well as by the environment in which the individual grows up.* [REV NEUROL 2007; 45: 491-502]

Key words. *Dyslexia. Language. Molecular biology. Ontogenesis. Phylogeny.*