

## ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LA IDENTIFICACIÓN DE GENES RELACIONADOS CON EL LENGUAJE. CUESTIONES CONCERNIENTES A LAS ESTRATEGIAS DE CLONACIÓN Y A LA NATURALEZA DE LAS RELACIONES EXISTENTES ENTRE LOS GENES Y LA COGNICIÓN<sup>1</sup>

ANTONIO BENÍTEZ-BURRACO<sup>\*</sup>  
*Universidad de Huelva*

**RESUMEN.** *La identificación de los genes que intervienen en la regulación del desarrollo (y el funcionamiento) del sustrato neuronal del lenguaje, y cuya mutación constituye un factor causal significativo, o de riesgo, en la aparición de diversos trastornos caracterizados por su disfunción, reviste un carácter crucial en cualquier caracterización neurobiológica de la facultad del lenguaje y resulta fundamental para establecer la genuina etiología de dichos trastornos. Actualmente se dispone para ello de diversas técnicas, como la clonación comparativa, la clonación funcional o la clonación posicional. Sin embargo, la significación de los resultados obtenidos viene condicionada por diversos factores de carácter eminentemente metodológico (entre los que cabe destacar, y dejando a un lado los derivados del modo en que se define el fenotipo objeto de análisis, los propios fundamentos de dichas técnicas), pero también por la genuina naturaleza de la relación existente entre los genes y el lenguaje, que en ningún caso reviste un carácter causal directo.*

**PALABRAS CLAVE.** *Análisis funcional, biología molecular, clonación, cognición, genes, lenguaje.*

**ABSTRACT.** *The identification (and the structural and functional characterization) of genes which can be legitimately regarded as involved in the regulation of the development of the neuronal substrate of the "language organ" is crucial for a comprehensive neurobiological depiction of the language faculty, but also for the elucidation of the etiology of different inherited language impairments, as these genes, when mutated, can also be plausibly considered as casual (or risk) factors for the appearance of such impairments. Different molecular techniques have been developed for cloning and molecularly characterising the so-called "language genes". Nevertheless, the real significance of their output is heavily constrained by methodological caveats and shortcomings. Besides all kind of problems related to the very way in which the phenotype (a starting point for these cloning techniques) is defined, categorised, and delimited, most relevant of them concern the foundations themselves of such techniques, but also the genuine relationship which holds between genes and language, which can never be regarded as a direct causal link.*

**KEY WORDS.** *Cloning, cognition, functional analysis, genes, language, molecular biology.*

## 1. INTRODUCCIÓN

Múltiples evidencias parecen indicar que la facultad del lenguaje tendría un carácter sustancialmente innato, dado que el mero aprendizaje inductivo a partir de los datos que conforman el input lingüístico al que se ve expuesto el niño durante su desarrollo no permitiría alcanzar una competencia lingüística como la que caracteriza al individuo adulto (Chomsky 1980: 34; Fodor y Crowther 2002; Lust 2006: 120, 134-135; Benítez-Burraco 2008a). Por otro lado, existen también numerosos datos concernientes a trastornos del lenguaje que parecen tener un carácter hereditario (Tomblin 1989; Bishop y Leonard 2001; para una revisión *vid.* Benítez-Burraco 2009a: 83-227). En conjunto, ambos tipos de evidencias han conducido a plantearse la necesidad (y la pertinencia) de identificar y establecer la naturaleza estructural y funcional de los genes cuyos productos estarían implicados en la regulación del desarrollo y el funcionamiento del sustrato neuronal del lenguaje, y cuya mutación constituiría un factor causal significativo (o cuando menos, de riesgo) en la aparición de este tipo de trastornos. Hasta la fecha se han logrado clonar y caracterizar más de un centenar de estos genes (para una relación que quiere ser exhaustiva, *vid.* Benítez-Burraco 2009a: 240-281), merced fundamentalmente al concurso de diversas herramientas metodológicas de uso convencional en biología molecular. Sin embargo, su utilización no está exenta de limitaciones y controversias, que condicionan necesariamente su rendimiento analítico y la significación de los resultados obtenidos, y que, en buena medida, poseen un carácter metodológico. En un trabajo anterior (Benítez-Burraco 2010) se llevó a cabo una revisión de los principales problemas que plantea en este sentido la definición del fenotipo (funcional o preferiblemente disfuncional) que constituye el punto de partida de dichas técnicas. En el presente trabajo se discuten las limitaciones concernientes a la naturaleza de la metodología empleada para la clonación de este tipo de genes. Sin embargo, y tal como también se discute en este artículo, esta clase de limitaciones trasciende los aspectos puramente metodológicos hasta remitir, como no podría ser de otro modo, a la manera en que los genes participan en la regulación del desarrollo y del funcionamiento del sustrato neuronal del lenguaje, y en último término, a la genuina naturaleza de las relaciones que mantienen con la cognición.

## 2. ESTRATEGIAS FUNDAMENTALES PARA LA CLONACIÓN DE LOS “GENES DEL LENGUAJE”

Una vez establecido convenientemente el fenotipo objeto de estudio (con todas las salvedades y limitaciones existentes al respecto [*vid.* Benítez Burraco 2010]), la herramienta fundamental y más productiva para la identificación de los genes relacionados con dicho fenotipo es la “clonación posicional”, la cual permite asociarlo con un fragmento cromosómico concreto en ausencia de evidencias significativas acerca de su etiología. Una vez acotado dicho fragmento, que se desea lo más reducido posible, podrá

clonarse y secuenciarse, con el objetivo último de identificar y caracterizar los genes contenidos en él, determinando, en particular, las propiedades estructurales y funcionales más relevantes de los productos sintetizados a partir de ellos. Habitualmente este tipo de análisis se complementa con estudios de carácter funcional, encaminados a esclarecer el papel fisiológico de dichos productos, de manera que resulte factible establecer el modo en que la mutación de los genes así identificados contribuye a la aparición del trastorno (Gibson y Gruen 2008). En estos estudios un componente particularmente importante suele ser el análisis de los genes homólogos, ortólogos y parálogos presentes en determinados organismos modelo (habitualmente la rata o el ratón), no sólo por su evidente interés desde el punto de vista evolutivo, sino porque las consecuencias fisiológicas de su modificación *ad hoc* (mediante experimentos de *knockout* y *knockdown*) permiten realizar inferencias especialmente productivas acerca del papel desempeñado por las variantes presentes en nuestra propia especie y, por consiguiente, acerca también del efecto fenotípico que su mutación podría tener en el ser humano (*vid. infra*).

En aquellos casos en los que el fenotipo disfuncional lleva aparejadas, en particular, la presencia, acumulación o degradación anormales de un determinado compuesto bioquímico, con respecto al cual se conoce la identidad y la actividad biológica de las enzimas que participan en su biosíntesis o en su catabolismo (en otros organismos), la identificación del gen implicado se ve sustancialmente facilitada merced a la utilización de la denominada “clonación funcional”. Esta estrategia metodológica pasa fundamentalmente por el escrutinio de genotecas de expresión (en los casos en los que no se dispone de información alguna, tampoco en otros organismos, acerca de la secuencia del gen responsable de la síntesis de la enzima disfuncional) o de genotecas de ADNc o genómicas humanas utilizando sondas heterólogas (cuando se dispone de dicha información) (Brzustowicz 1998). De todos modos, y como cabría imaginar, los genes así identificados codifican, en general, enzimas relacionadas con el metabolismo cerebral básico, de modo que su mutación suele afectar a la totalidad del cerebro (y aun a otras regiones del organismo) y dar lugar a síndromes que resultan demasiado inespecíficos, en términos fenotípicos, en relación con la cognición (para una revisión, *vid. Benítez-Burraco 2008b*).

De la misma manera, cuando se dispone de información acerca de las causas genéticas de un trastorno semejante en otras especies (en el sentido de que sus manifestaciones estructurales y funcionales a nivel neurológico sean parecidas, sus características fenotípicas a nivel cognitivo recapitulen adecuadamente las observadas en nuestra especie y/o afecte a una región cerebral que quepa considerar homóloga a aquellas que constituyen el sustrato neuronal de lenguaje) el proceso de clonación se ve facilitado merced a la posibilidad de recurrir a una estrategia alternativa que se denomina “clonación comparativa”. En este caso el proceso de clonación pasa por la identificación de los correspondientes genes humanos mediante un escrutinio de genotecas de ADN humano (genómicas o de ADNc) para el que se utilizan sondas heterólogas generadas a partir de fragmentos de ADN que presenten un elevado grado de homología (Brzustowicz 1998). Ahora bien, dados el carácter multifactorial que posee cualquier comportamiento, así como las complejas interacciones que se establecen entre los genes y multitud de otros

factores (ambientales o inherentes al propio organismo y a su proceso de desarrollo) en lo que respecta a la emergencia y la operatividad de cualquier capacidad cognitiva, una de las herramientas más importantes en esta clase de estudios es la fenomica, esto es, el análisis multidisciplinar de los fenotipos resultantes de este tipo de mutaciones (o en su caso, de alteraciones dirigidas) de genes relacionados con comportamientos complejos. Su objetivo fundamental es la detección de variaciones moderadas o poco apreciables en el comportamiento, de manera que las inferencias acerca de la cognición humana realizadas a partir de los experimentos de *knockout* y *knockdown* resulten lo más fundadas posibles (Gerlai 2002). De todos modos, resulta evidente que la estrategia de la clonación comparativa nunca podrá resultar plenamente concluyente si de lo que se trata es de caracterizar una capacidad cognitiva que, como es el caso del lenguaje, posee un carácter exclusivamente humano.

Merece la pena señalar, por último, que en determinados casos este tipo de estrategias encaminadas a la identificación de los genes relacionados con el lenguaje puede verse simplificado (o complementado) merced al análisis de aquellos individuos afectados por el trastorno que presenten en su cariotipo evidencias de la ocurrencia de algún tipo de reordenación cromosómica. El estudio detallado de los lugares en los que se han producido los eventos de reordenación permite determinar con relativa sencillez si se ha visto afectado algún gen funcional. El desarrollo de nuevas técnicas que, como sucede, por ejemplo, con la hibridación *in situ* con fluorescencia, poseen un considerable grado de resolución a este respecto (en el caso de esta técnica resulta posible detectar translocaciones en las que intervienen fragmentos cromosómicos de tan sólo 100 kb [1 kb = 1.000 pares de bases de ADN]) ha permitido incrementar sustancialmente el rendimiento analítico de este tipo de pruebas (Gibson y Gruen 2008).

### 3. LA CLONACIÓN POSICIONAL: CARACTERIZACIÓN BÁSICA

En la clonación posicional la identificación del fragmento cromosómico que contiene presumiblemente el gen (o los genes) relacionados con el fenotipo estudiado pasa por la determinación de su coheredabilidad con un número apropiado, en términos estadísticos, de marcadores genéticos polimórficos, en general, SNPs (del inglés *single nucleotide polymorphisms*), cuya posición en cada cromosoma es conocida. El número de marcadores que es preciso considerar depende de si las relaciones de parentesco existentes entre los miembros del grupo experimental que se somete a análisis son conocidas o desconocidas. En caso de serlo, bastarán, por ejemplo, con sólo cuatrocientos marcadores altamente polimórficos para poder identificar regiones cromosómicas con un tamaño comprendido entre 10 y 30 Mb [1 Mb = 1.000.000 pares de bases de ADN], aunque resulta evidente que estos fragmentos pueden contener todavía varias decenas o centenares de genes (Francks *et al.* 2002). En estas circunstancias, el análisis recibe la denominación de análisis de ligamiento. Cuando las relaciones filogenéticas existentes entre los individuos que componen el grupo estudiado resultan desconocidas y/o no se dispone de linajes que, incluyendo individuos afectados, resulten suficientemente amplios como para poder obte-

ner resultados significativos en términos estadísticos, resulta preciso incrementar sustancialmente el número de marcadores genéticos si se quiere acotar debidamente la región de interés, hasta llegar a tener que multiplicar por seiscientos o setecientos el número de los empleados en los análisis de ligamiento (Cardon y Bell 2001). Este otro tipo de análisis se conoce como de asociación. Ambos permiten, en todo caso, identificar un gen sin un conocimiento previo de su secuencia o de su estructura, ni, desde luego, de la función del producto resultante de su expresión.

En buena medida este tipo de análisis se ha visto facilitado por la constatación de que la distribución en el genoma de los genes que cabe ligar o asociar a una determinada capacidad cognitiva (o a su disfunción), o incluso a diversas habilidades cognitivas fenotípicamente relacionadas (o a distintos trastornos cognitivos comórbidos), no parece ser aleatoria, sino que debido probablemente a la circunstancia de que una distribución no azarosa permite una activación transcripcional coordinada de todos ellos, dichos genes parecen concentrarse en determinadas regiones cromosómicas. Así, en particular, la densidad de genes relacionados con el lenguaje resulta ser particularmente elevada en determinadas regiones del cromosoma 7 (Ramsay 2000; para una revisión *vid.* Benítez Burraco 2009b). En todo caso, ha sido el reciente desarrollo de los denominados estudios de asociación a nivel genómico (GWASs, de *genome-wide association studies*) lo que ha permitido realmente universalizar este tipo de análisis e incrementar sustancialmente su capacidad resolutoria. Dado que los GWAs son análisis de asociación que hacen uso de la totalidad del genoma, la ventaja que entrañaba el hecho de disponer de linajes que incluyesen individuos afectados por determinados trastornos del lenguaje deja de ser tal, volviendo, por consiguiente, innecesarios los análisis de ligamiento. Además, los GWASs permiten determinar simultáneamente la existencia y la localización de múltiples *loci* (o lugares físicos en el cromosoma) de susceptibilidad a un determinado trastorno (o relacionados con una determinada capacidad cognitiva), a diferencia de lo que sucedía con los análisis de ligamiento y de asociación convencionales, que se centraban exclusivamente en un único *locus* (o en unos pocos *loci*) (Gibson y Gruen 2008). Este tipo de estrategias, por otra parte, casa satisfactoriamente con el progresivo abandono de una perspectiva reduccionista en el análisis del comportamiento y de la cognición humanos en términos fenómicos (Beckwith 1996; Chenchik *et al.* 1998), en el sentido de que también en este caso comienza a preferirse realizar análisis fenotípicos del resultado de la alteración de la expresión del mayor número de genes posible (idealmente de todo el genoma), en lugar de centrarse en la determinación del efecto que, en términos fenotípicos, tendrían las mutaciones de genes únicos sobre determinados rasgos cognitivos (Wahlsten 1999).

Una vez acotada la región de interés, que idealmente no debería ser superior a los 10 centimorgan (lo que en términos de distancia física sobre el cromosoma equivale aproximadamente a algo más de 7 Mb, si bien la relación cM/Mb depende de diversas variables, incluyendo la naturaleza de la región considerada, el cromosoma al que pertenezca y el sexo del individuo [Matisse *et al.* 2003]), resulta necesario generar una población de subclones solapantes que la cubra por completo, los cuales deberán ser secuenciados, con

objeto de determinar la identidad y la naturaleza del gen (o los genes) que puedan contener cada uno de ellos (Brzustowicz 1998). Un paso fundamental en este sentido consiste en el tratamiento informático de las secuencias obtenidas, y en particular, en su comparación con las de otros genes de función conocida, lo que no sólo permite determinar la existencia en ellas de posibles genes, sino obtener información relevante acerca de sus características estructurales, así como de la naturaleza y la función de los productos codificados presumiblemente por ellos. Tal como se apuntó anteriormente, este análisis *in silico* debe complementarse necesariamente con estudios de carácter funcional (*in vitro* e *in vivo*, recurriendo habitualmente a organismos modelo), con objeto de caracterizar de manera efectiva el perfil transcripcional y traduccional de los genes así identificados, las características bioquímicas de los productos que codifiquen y, en último término, el papel fisiológico desempeñado por éstos. Por lo demás, una vez conocido el producto de la expresión del gen, resulta también importante evaluar el valor funcional de las diferentes variantes existentes de modo natural en las poblaciones humanas (sean funcionales o disfuncionales), con el objetivo último de tratar de establecer correlaciones fundadas entre las variaciones observadas a nivel estructural, tanto a nivel genético (alelos) como proteínico (polimorfismos), y las variaciones en términos fenotípicos de la capacidad cognitiva objeto de análisis, y con la cual el gen identificado debería estar relacionada en términos causales. En estos casos la herramienta analítica fundamental es el denominado análisis de asociación alélica (Wahlsten 1999).

#### 4. LA CLONACIÓN POSICIONAL: IMPLEMENTACIÓN

En un principio la clonación posicional se empleó para el análisis de trastornos causados por la disfunción de un único gen y en los que el fenotipo anómalo podía caracterizarse, consecuentemente, en términos bimodales (afectado/no afectado) (Collins 1995). Sin embargo, y tal como se discutió en un trabajo anterior (cf. Benítez-Burraco 2010), no parece ser éste el caso del lenguaje ni de la mayor parte de los trastornos que incluyen entre sus síntomas alguna disfunción de carácter lingüístico, los cuales, por consiguiente, se describen de forma más apropiada como variables continuas (una posible excepción podría ser la variante del TEL ligada a la mutación del gen *FOXP2*, considerado el “gen del lenguaje” por antonomasia [para una revisión *vid.* Benítez-Burraco 2005a, 2005b, 2008c, 2008d]). La facultad del lenguaje sería, en realidad, un fenotipo particularmente complejo, resultante de la interacción no lineal entre diversos factores genéticos (cada uno con un efecto menor) y de éstos con factores de índole epigenética y ontogenética, aunque también con otros relacionados con la herencia materna (Davidson 1986), el aprendizaje social y la cultura (Flinn 1997; Avital y Jablonka 2000), así como con factores de carácter ambiental, lo que en conjunto condicionaría de modo decisivo (y poco predecible) la manifestación final del fenotipo (Sokolowski y Wahlsten 2001). Por lo que se refiere a los factores genéticos, en particular, la hipótesis más plausible es que la mayoría de los genes que integran el programa que interviene en la regulación del desarrollo y el funcionamiento del sustrato neuronal del lenguaje posea además una naturaleza pleiotró-

pica, de modo que sus productos desempeñarían funciones diferentes en momentos y lugares distintos durante la ontogenia. Del mismo modo, dicho programa estaría integrado por múltiples genes, cuyos productos actuarían de forma coordinada en el espacio y en el tiempo para dar lugar a la arquitectura neuronal básica de dicho sustrato. Es este contexto poligénico el que explicaría, en buena medida, el hecho de que la contribución de cada gen al fenotipo final sea siempre, en líneas generales, pequeña, poco predecible y condicionada a la de multitud de otros genes (además de verse condicionada por el contexto molecular y ontogenético, así como por el ambiente) (para una revisión, *vid.* Benítez-Burraco 2007). Por otro lado, en un contexto pleiotrópico, como también sería el anterior, cada gen formaría parte simultáneamente de dos (o más) programas genéticos de desarrollo diferentes, de modo que su mutación pueda dar lugar a síntomas clínicos susceptibles de ser interpretados como característicos de dos (o más) trastornos cognitivos distintos, por cuanto dicha mutación afectaría al desarrollo (y/o al funcionamiento) del sustrato neuronal de dos (o más) capacidades cognitivas diferentes.

Desde el punto de vista metodológico, esta necesidad de detectar múltiples genes con un efecto relativamente pequeño ha dado lugar a que los análisis de ligamiento y de asociación se apliquen a la identificación de los denominados *loci* de caracteres cuantitativos (QTL, de *quantitative trait loci*) (Lander y Kruglyak 1995; Risch y Merikangas 1996), que son caracteres que pueden definirse como fenotipos complejos que presentan, en líneas generales, un patrón de segregación mendeliana y cuya variación es continua, puesto que resultan precisamente de un patrón complejo de interacción entre los genes y multitud de otros factores, en el sentido discutido anteriormente. Por lo demás, los QTLs presentan la ventaja de que, al permitir identificar genes que ejercen un pequeño efecto probabilístico sobre lo que es realmente un carácter cuantitativo (Bishop 2002), permiten dar cuenta, asimismo, de la variabilidad observada en los grupos considerados como normales, algo que no era posible cuando se partía de las categorías clínicas (definidas en términos bimodales) inherentes al análisis fenotípico tradicional de este tipo de trastornos.

Un segundo aspecto de la implementación que ha experimentado recientemente la técnica de la clonación posicional ha sido el recurso a los endofenotipos como punto de partida de los análisis de ligamiento y de asociación. Las razones para ello se discuten de forma detallada al final del próximo apartado.

## 5. LA CLONACIÓN POSICIONAL: PROBLEMAS DE ÍNDOLE METODOLÓGICA ASOCIADOS A SU UTILIZACIÓN

Como cabría imaginar, el adecuado tratamiento estadístico de los datos obtenidos a partir de los análisis de ligamiento y de asociación resulta crucial para la obtención de conclusiones plenamente significativas. En general, se suele recomendar el establecimiento de umbrales de significación lo más elevados posibles ( $p \leq 0,05$ ), así como la replicación de los resultados obtenidos, con objeto de minimizar el número de falsos posi-

tivos; el ligamiento o la asociación detectados pueden ser, entonces, débiles (escasamente significativos), sugestivos (moderadamente significativos) o significativos. No obstante, si se aplican criterios de confianza excesivamente rigurosos los *loci* identificados corresponderán a regiones que contendrán un número de genes demasiado elevado y/o resultarán demasiado amplias como para poder secuenciarlas con comodidad (Wahlsten 1999). Del mismo modo, el tamaño de las muestras empleadas constituye un factor decisivo a este respecto, puesto que si es excesivamente reducido (algo habitual en el caso de los análisis de ligamiento), las correlaciones que se establezcan entre determinados *loci* y determinados componentes (fenotípicos) del carácter cognitivo objeto de estudio deberán contemplarse necesariamente con cierta reserva (Francks *et al.* 2002); de ahí también la conveniencia de recurrir en los análisis a muestras de diferentes tamaños.

Por otro lado, conviene tener especialmente presente que los *loci* identificados mediante los análisis de ligamiento y de asociación, y los QTLs en particular, representan únicamente intervalos de confianza, estadísticamente significativos, de que un gen o varios genes, cuya disfunción da lugar al fenotipo estudiado o constituye un factor de riesgo para su aparición, en una población dada y bajo determinadas condiciones ambientales, se encuentren en una determinada región cromosómica (Plomin *et al.* 1994; Lander y Kruglyak 1995; Hofmann 2003; Fisher 2006). Esta circunstancia implica que la identificación de uno, varios o incluso todos los QTLs ligados o asociados con el lenguaje o con un determinado trastorno lingüístico no supone necesariamente una dilucidación exitosa (y plena) de su fundamento genético. Por un lado, porque una de las premisas metodológicas que caracteriza a los análisis de ligamiento o de asociación empleados en la identificación de dichos *loci* es la asunción de que las variaciones que la competencia lingüística o el trastorno en cuestión puedan presentar en una población dada se deben a la existencia de un número reducido de variantes génicas (algo que, de hecho, no parece corresponderse con la realidad en el caso del lenguaje y de sus disfunciones). Esto supone, en particular, que este tipo de análisis no es capaz de detectar aquellos *loci* caracterizados por un elevado grado de polimorfismo (Cardon y Bell 2002), los cuales también contribuyen en alguna medida al fenotipo final. En otras palabras, por razones estrictamente metodológicas la clonación posicional no permite aprehender la totalidad de las influencias genéticas que confieren una susceptibilidad a este tipo de trastornos (Fisher 2006). Por otro lado, porque la validez estadística de la vinculación sugerida entre determinados *loci* y la facultad del lenguaje (o el trastorno lingüístico de que se trate), y por consiguiente, de la postulación de la existencia de un gen (o más frecuentemente, de diversos genes) cuya disfunción da lugar al fenotipo estudiado o constituye un factor de riesgo para su aparición, no resulta válida para todas las condiciones ambientales y en todas las poblaciones (Hofmann 2003). En relación con esta cuestión conviene subrayar una vez más que el patrón no lineal que caracteriza a la interacción de los diferentes genes entre sí, y entre éstos y los restantes factores (epigenéticos, ontogenéticos y ambientales) implicados en la aparición del fenotipo, no puede predecirse únicamente a partir de la mera localización física de los primeros sobre el cromosoma. En definitiva, la correlación fenotipo-genotipo resultante del análisis de asociación/liga-



miento no tiene por qué implicar necesariamente, y en todos los casos, una relación causal entre un gen y una función (o disfunción) cognitiva (Fisher 2006).

Por otra parte, y como quiera que el modo en que se define, se caracteriza y se evalúa el fenotipo objeto de análisis constituye uno de los pasos fundamentales en la clonación posicional (por cuanto condiciona decisivamente la precisión y la repetibilidad de los análisis de ligamiento y de asociación), todos los problemas inherentes a la definición, caracterización, evaluación y delimitación del lenguaje y de sus trastornos (cf. Benítez-Burraco 2010) afectarán necesariamente los resultados obtenidos merced al concurso de esta herramienta metodológica. Así, en particular, se ha sugerido que podrían no resultar suficientemente concluyentes (o incluso no ser significativas) las correlaciones entre ciertos *loci* y ciertas funciones/disfunciones lingüísticas que han sido el resultado de análisis de ligamiento y de asociación que han utilizado como punto de partida las categorías (o subcategorías) discretas inherentes a la descripción clínica tradicional de los trastornos del lenguaje, y que con cierta frecuencia sugieren la implicación de un determinado alelo en la aparición de dos (o más) trastornos cognitivos diferentes. Esta posibilidad puede ser cierta en virtud del carácter pleiotrópico de la mayoría de los genes relacionados con el lenguaje (Benítez-Burraco 2007, 2009c), si bien conviene descartar, como siempre, aquellas correlaciones debidas a deficiencias de índole metodológica, las cuales carecen, consecuentemente, de entidad real y desaparecen cuando se consideran otros niveles biológicos del “órgano del lenguaje” diferentes del fenotípico.

En conjunto, la relevancia que poseen las limitaciones discutidas hasta el momento permite explicar, en buena medida, algunos de los resultados obtenidos merced a este tipo de análisis que podrían resultar paradójicos o difícilmente interpretables en una primera instancia. Sería el caso de (i) el hecho de que puedan ser diferentes las capacidades de índole lingüística (o los síntomas disfuncionales) que presentan individuos que, en virtud de dichos análisis, parecen ser genotípicamente idénticos (y en definitiva, la penetrancia variable que caracteriza a los trastornos del lenguaje); (ii) la circunstancia de que determinados individuos puedan presentar un fenotipo que no viene sugerido por su genotipo (en definitiva, los casos de fenocopia); y (iii) el hecho de que ciertos individuos puedan presentar alelos de riesgo sin que terminen desarrollando el trastorno (en definitiva, los casos de penetrancia nula) (Fisher *et al.* 2003). Por lo demás, son también todas éstas, en buena medida, las circunstancias que, tal como se apuntaba al final del apartado anterior, han llevado a recurrir a los denominados endofenotipos como punto de partida para los análisis de ligamiento y de asociación, los cuales proporcionan evidencias más directas de los fundamentos genéticos del lenguaje (o de las causas de un determinado trastorno lingüístico), dado que remiten a aspectos concretos (y más fisiológicos) del funcionamiento del cerebro (Gottesman y Gould 2003). El recurso a los endofenotipos permite, asimismo, considerar con mayor fundamento, rigor y productividad la utilización de modelos animales en el análisis de los genes relacionados con el lenguaje y con los trastornos resultantes de su disfunción, dado que remiten en la mayoría de los casos a componentes homólogos a los implicados en el caso del ser humano (a diferencia de lo que sucede con el fenotipo, con respecto al cual, y teniendo nuevamente en

cuenta el carácter idiosincrásico de la facultad lingüística humana, sólo cabe hablar de analogía en términos conductuales) (Gould y Gottesman 2006). De todos modos, conviene tener presente que, si bien cada uno de los genes identificados a partir de un determinado endofenotipo explicará gran parte de la varianza inherente al mismo, sólo podrá explicar, en cambio, una pequeña parte de la varianza de la competencia lingüística en su conjunto (Leboyer *et al.* 1998; Almasy y Blangero 2001). Por lo demás, de la adecuada selección de los endofenotipos utilizados en los análisis de ligamiento y de asociación dependerá, en buena medida, el éxito en la identificación de los genes relacionados con el lenguaje. Para ser apropiados, los endofenotipos han de satisfacer diversas condiciones, en particular, deben (i) mantener una relación causal con la competencia lingüística; (ii) manifestar una correlación genética con la misma (es decir, ambos tendrán que derivar, al menos en parte, de una misma fuente genética); (iii) presentar una correlación fenotípica con ella; (iv) ser heredables en algún grado; y (v) corresponderse con caracteres fiables y estables (De Geus *et al.* 2001).

## 6. ¿SÓLO LIMITACIONES DE ÍNDOLE METODOLÓGICA?: SOBRE LAS GENUINAS RELACIONES EXISTENTES ENTRE LOS GENES Y EL LENGUAJE

Aunque se tengan en consideración todas las cuestiones de índole metodológica discutidas hasta el momento, así como las inherentes a la definición y caracterización del propio fenotipo (vid. Benítez-Burraco 2010), la comprensión cabal de la relevancia (o de las limitaciones) de los resultados obtenidos merced a las técnicas encaminadas a la identificación de los genes relacionados con el lenguaje no estaría completa sin la consideración del genuino papel que desempeñan los genes en la emergencia de la competencia lingüística. Conviene tener especialmente presente que no cabe ver en el gen ninguna causa primera de dicho proceso, dado que la relación existente entre los genes y el lenguaje siempre será necesariamente mediata, al hallarse condicionada por los restantes niveles de complejidad biológica del “órgano del lenguaje” (celular, fisiológico, funcional, macroestructural y fenotípico), por el contexto molecular y ontogenético, y por el ambiente (lingüístico) en que se desarrolla el individuo. Por otro lado, en dicha emergencia serán muchos los genes que intervendrán simultáneamente, ejerciendo cada uno de ellos un efecto menor y poco predecible sobre el fenotipo final (poligenismo), si bien todos desempeñarán, asimismo, funciones adicionales en otros lugares y en otros momentos durante la ontogenia (pleiotropismo), al formar parte de varios programas genéticos de desarrollo diferentes. Lo relevante, por consiguiente, en cualquier análisis genético del lenguaje será no tanto la identidad precisa de los genes implicados, cuanto la caracterización exacta de la arquitectura del programa genético del que forman parte dichos genes, el cual contribuirá (conjuntamente con los factores de naturaleza epigenética, los relacionados con la herencia materna, los derivados de la dinámica del propio proceso de desarrollo, los concernientes a los restantes niveles biológicos que integran el “órgano lingüístico” y los de carácter ambiental) a regular el desarrollo (y hasta cier-

to punto, el funcionamiento) de las estructuras neuronales que constituyen su sustrato. Porque sucede realmente que, tal como afirma Marcus (2006), dos módulos funcionalmente diferentes pueden compartir (y de hecho, lo hacen) diversos componentes a nivel neurobiológico y en particular, a nivel genético.

En último término, esta concepción del papel desempeñado por los genes en el desarrollo y la actividad de la facultad del lenguaje permite explicar buena parte de los restantes resultados de carácter paradójico o difícilmente interpretable derivados de los análisis encaminados a identificar los genes relacionados con el lenguaje y que concierne fundamentalmente a la variabilidad genotípica y la heterogeneidad fenotípica que caracteriza típicamente a los trastornos asociados a su disfunción, y que se traduce, en particular, en (i) la existencia de distintos genes candidatos y de diversos factores de riesgo de carácter genético para la aparición de un mismo trastorno; (ii) el hecho de que la identidad de estos genes pueda ser diferente en distintas poblaciones y/o para distintos subtipos de un determinado trastorno; (iii) la propia existencia de estos subtipos; (iv) los casos de penetrancia reducida o nula; (v) los casos de fenocopia; y (vi) la comorbilidad que se observa en ocasiones entre diferentes trastornos del lenguaje (y de la cognición). La razón para ello es que en un contexto pleiotrópico un gen defectuoso afectará simultáneamente a dos (o más) programas genéticos y, por consiguiente, al desarrollo (y al funcionamiento) del sustrato neuronal de dos (o más) procesos cognitivos, de modo que los síntomas clínicos asociados a su mutación se interpretarán como característicos de dos (o más) trastornos cognitivos diferentes. Por otro lado, en un contexto poligénico la contribución de cada producto disfuncional o afuncional al fenotipo anómalo será, una vez más, pequeña, poco predecible y condicionada a la de muchos otros genes, al efecto del contexto molecular y ontogenético, al de los restantes niveles de complejidad del sustrato biológico de la facultad del lenguaje y al debido a los estímulos ambientales recibidos durante el desarrollo.

## NOTAS

\* Correspondencia a: Dr. Antonio Benítez Burraco. Departamento de Filología Española y sus Didácticas. Facultad de Humanidades. Campus de "El Carmen". Universidad de Huelva. Avda. Fuerzas Armadas, s/n, 21071 Huelva. E-mail: antonio.benitez@dfesp.uhu.es.

1. Este trabajo ha sido realizado al amparo del proyecto de investigación "Biolinguística: evolución, desarrollo y fósiles del lenguaje" (FFI2010-14955/FILO), subvencionado por el Ministerio de Educación y Ciencia, con financiación parcial FEDER.

## REFERENCIAS

- Almasy, I. y J. Blangero. 2001. "Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: Rationale and study design". *Am. J. Med. Genet.* 105: 42-44.
- Avital, E. y E. Jablonka. 2000. *Animal Traditions. Behavioural Inheritance in Evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Beckwith, J. 1996. "The hegemony of the gene: Reductionism in molecular biology". *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives*. Ed. S. Sarkar. Netherlands: Kluwer Acad. 171-183.
- Benítez-Burraco, A. 2005a. "FOXP2: Del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares". *Rev. Neurol.* 40: 671-682.
- Benítez-Burraco, A. 2005b. "FOXP2: Del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. II. Implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje". *Rev. Neurol.* 41: 37-44.
- Benítez-Burraco, A. 2007. "Genes y lenguaje". *Teorema* 26: 37-72.
- Benítez-Burraco, A. 2008a. "La cuestión de lo innato en la adquisición del lenguaje". *RSEL* 38.
- Benítez-Burraco, A. 2008b. "Aspectos moleculares de las enfermedades metabólicas que conllevan trastornos del lenguaje". *Rev. Ecuat. Neurol.* 17: 40-56.
- Benítez-Burraco, A. 2008c. "FOXP2 y la biología molecular del lenguaje: Nuevas evidencias. I. Aspectos fenotípicos y modelos animales". *Rev. Neurol.* 46: 289-298.
- Benítez-Burraco, A. 2008d. "FOXP2 y la biología molecular del lenguaje: Nuevas evidencias. II. Aspectos moleculares e implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje". *Rev. Neurol.* 46: 351-359.
- Benítez-Burraco A. 2009a. *Genes y lenguaje: aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos*. Barcelona: Reverté.
- Benítez-Burraco, A. 2009b. "El cromosoma 7 y el lenguaje humano". *Interlingüística* 18: 165-176.
- Benítez-Burraco, A. 2009c. "¿Hasta qué punto son específicos los trastornos específicos del lenguaje?". *Ludus Vitalis* 16 (30): 101-134
- Benítez-Burraco, A. 2010. "Aspectos metodológicos de la identificación de genes relacionados con el lenguaje. Cuestiones concernientes a la definición del fenotipo". *RESLA* 23: 53-69.
- Bishop, D. V. M. 2002. "The role of genes in the etiology of specific language impairment". *J. Commun. Disord.* 35: 311-328.
- Bishop, D. V. M. y L. Leonard. 2001. *Speech and Language Impairments in Children: Causes, Characteristics, Intervention and Outcome*. Oxford: Oxford: Psychology Press.
- Brzustowicz, L. M. 1998. "Molecular genetic approaches to the study of language". *Hum. Biol.* 70: 325-345.
- Cardon, L. R. y J. L. Bell. 2001. "Association study designs for complex diseases". *Nat. Rev. Genet.* 2: 91-99.
- Chenchik, A., S. Chen, M. Makhanov y P. Siebert. 1998. "Profiling of gene expression in a human glioblastoma cell line using the Atlas Human cDNA Expression Array I". *CLONTECHniques* 13: 16-17.
- Chomsky, N. A. 1980. *Rules and Representations*. Oxford: Basil Blackwell.

- Collins, F. S. 1995. "Positional cloning moves from perditional to traditional". *Nat. Genet.* 9: 347-350.
- Davidson, E. H. 1986. *Gene activity in early development*. Orlando: Academic Press.
- De Geus, E. J. C., M. J. Wright, N. G. Martin y D. I. Boomsma. 2001. "Genetics of brain function and cognition". *Behav. Genet.* 31: 489-495.
- Fisher, S. E. 2006. "Tangled webs: tracing the connections between genes and cognition". *Cognition* 101: 270-297.
- Fisher, S. E., C. S. Lai y A. P. Monaco. 2003. "Deciphering the genetic basis of speech and language disorders". *Annu. Rev. Neurosci.* 26: 57-80.
- Flinn, M. V. 1997. "Culture and the evolution of social learning". *Evol. Hum. Behav.* 18: 23-67.
- Fodor, J. D. y C. Crowther. 2002. "Understanding stimulus poverty arguments". *The Linguistic Review* 19: 105-145.
- Francks, C., I. L. MacPhie y A. P. Monaco. 2002. "The genetic basis of dyslexia". *Lancet Neurol.* 1: 483-490.
- Gerlai, R. 2001. "Gene targeting: Technical confounds and potential solutions in behavioral brain research". *Behav. Brain Res.* 125: 13-21.
- Gibson, C. J. y J. R. Gruen. 2008. "The human lexinome: Genes of language and reading". *J. Commun. Disord* 41: 409-420.
- Gottesman, I. I. y T. D. Gould. 2003. "The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions". *Am. J. Psychiatry* 160: 636-645.
- Gould, T. D. y I. I. Gottesman. 2006. "Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models". *Genes Brain Behav.* 5: 113-119.
- Hofmann, H. A. 2003. "Functional genomics of neural and behavioral plasticity". *J. Neurobiol.* 54: 272-282.
- Lander, E. y A. Kruglyak. 1995. "Genetic dissection of complex traits: Guidelines for interpreting and reporting linkage results". *Nat. Genet.* 11: 241-47.
- Leboyer, M., F. Bellivier, M. Nosten-Bertrand, R. Jouvent, D. Pauls, y J. Mallet. 1998. "Psychiatric genetics: Search for phenotypes". *Trends Neurosci.* 21: 102-105.
- Lust, B. 2006. *Child Language: Acquisition and Growth*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Marcus, G. F. 2006. "Cognitive architecture and descent with modification". *Cognition* 101: 443-465.
- Matise, T. C., R. Sachidanandam, A. G. Clark, L. Kruglyak, E. Wijsman, J. Kakol, S. Buyske, B. Chui, P. Cohen, C. de Toma, M. Ehm, S. Glanowski, C. He, J. Heil, K. Markianos, I. McMullen, M. A. Pericak-Vance, A. Silbergleit, L. Stein, M. Wagner, A. Wilson, J. D. Winick, E. S. Winn-Deen, C. T. Yamashiro, H. M. Cann, E. Lai, y A. L. Holden. 2003. "A 3.9-centimorgan-resolution human single-nucleotide polymorphism linkage map and screening set". *Am. J. Hum. Genet.* 73: 271-284.
- Plomin, R., M. J. Owen y P. McGuffin. 1994. "The genetic basis of complex human behaviors". *Science* 264: 1733-1739.

- Ramsay, M. 2000. "Communication genes clustered on 7q31". *Mol. Med. Today* 6: 380-381.
- Risch, N. y K. R. Merikangas. 1996. "The future of genetic studies of complex human diseases". *Science* 273: 1516-1517.
- Sokolowski, M. B. y D. Wahlsten. 2001. "Gene-environment interaction and complex behavior". *Methods in Genomic Neuroscience*. Eds. H. R. Chin y S. O. Moldin. Boca Raton: CRC Press. 3-27.
- Tomblin, J. B. 1989. "Familial concentration of developmental language impairment". *J. Speech Hear. Disord.* 54: 287-295.
- Wahlsten, D. 1999. "Single-gene influences on brain and behavior". *Annu. Rev. Psychol.* 50: 599-624.