

## ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LA IDENTIFICACIÓN DE GENES RELACIONADOS CON EL LENGUAJE. CUESTIONES CONCERNIENTES A LA DEFINICIÓN DEL FENOTIPO

ANTONIO BENÍTEZ-BURRACO\*  
*Universidad de Huelva*

**RESUMEN.** *La caracterización neurobiológica del lenguaje y la determinación de la etiología de los diferentes trastornos de carácter hereditario resultantes de su disfunción pasan necesariamente por la identificación (y la caracterización estructural y funcional) de los genes que intervienen en la regulación del desarrollo (y el funcionamiento) del sustrato neuronal del primero y cuya mutación constituye un factor causal significativo, o de riesgo, en la aparición de los segundos. Para ello suele recurrirse a diversas técnicas, como la clonación comparativa, la clonación funcional o la clonación posicional. A pesar de su notable rendimiento analítico, la significación de los resultados obtenidos merced a su utilización se halla condicionada por diversos factores de índole eminentemente metodológica, siendo uno de los más relevantes el modo en que se define, se categoriza y se delimita el fenotipo que constituye el punto de partida de dichas técnicas de clonación.*

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

**ABSTRACT.** *Any comprehensive neurobiological depiction of the language faculty (but also the elucidation of the etiology of different inherited language impairments) demands, among other things, the identification (and the structural and functional characterization) of genes which can be properly regarded as involved in the regulation of the development of the neuronal substrate of the "language organ". Such genes 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 molecular characterising the so-called "language genes". In spite of their noteworthy analytic yield, the real significance of their output can only be truly apprehended when methodological caveats and shortcomings are also considered. One of the most significant concerns the way in which the phenotype (which is a starting point for these cloning techniques) is defined, categorised, and delimited.*

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

## 1. INTRODUCCIÓN

La constatación de que existen numerosos trastornos del *lenguaje* que poseen un carácter hereditario (Tomblin 1989; Bishop y Leonard 2001; para una revisión *vid.* Benítez-Burraco 2009a: 83-227), pero también las evidencias que parecen sugerir que la propia facultad del *lenguaje* tendría una naturaleza en buena medida innata, en el sentido de que la competencia lingüística finalmente adquirida por el individuo al término de su desarrollo no podría explicarse únicamente como el resultado de un proceso de aprendizaje de carácter inductivo a partir de los datos que integran el input lingüístico al que se ve expuesto durante el mismo (Chomsky 1980: 34; Fodor y Crowther 2002; Lust 2006: 120, 134-135; Benítez-Burraco 2008), han llevado a plantearse la necesidad (y la pertinencia) de tratar de identificar y determinar la naturaleza estructural y funcional de los *genes* que estarían afectados en dichos trastornos y cuyos productos, cuando no son disfuncionales, desempeñarían presumiblemente un papel relevante en la regulación del desarrollo y el funcionamiento de los centros neuronales que intervienen en el procesamiento de estímulos lingüísticos. Diversas herramientas empleadas convencionalmente en *biología molecular* han demostrado su probada utilidad en la *clonación* y la caracterización de estos *genes* relacionados con el *lenguaje*, de los que se ha logrado identificar hasta la fecha más de un centenar (Benítez-Burraco 2009a: 240-281). Sin embargo, su utilización no está exenta de problemas, controversias y limitaciones, que trascienden los aspectos puramente metodológicos hasta remitir indefectiblemente al modo 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*. En este trabajo se lleva a cabo una revisión de aquellos problemas, controversias y limitaciones que cabe relacionar específicamente con el modo en que se define, categoriza y delimita el fenotipo (funcional o preferiblemente disfuncional) que constituye el punto de partida de dichas técnicas; aquellos otros relacionados con la metodología en sí empleada en la *clonación* de este tipo de *genes*, así como los concernientes a las verdaderas relaciones existentes entre los *genes* y la *cognición* (y por consiguiente, los que permiten valorar cabalmente el genuino alcance que posee esta clase de técnicas para la dilucidación de dichas relaciones) serán objeto de análisis en un trabajo posterior (Benítez-Burraco 2009b).

## 2. EL LENGUAJE Y SUS TRASTORNOS (DE CARÁCTER HEREDITARIO)

Como sucede con el análisis neurogenético de cualquier otra capacidad cognitiva o rasgo conductual (de carácter innato), también en lo que atañe a la identificación de los *genes* relacionados con el *lenguaje* un primer paso, que reviste un carácter crucial desde el punto de vista metodológico, consiste en la delimitación precisa del fenotipo objeto de estudio. No existe un genuino consenso acerca de cuál es la naturaleza exacta del *lenguaje*, que se ha caracterizado indistintamente como un componente del comportamiento humano, como una competencia cognitiva, como un rasgo conductual propio de seres

sociales, como una aplicación de la inteligencia social o como un fenómeno social y/o cultural (Botha 2000). Y ni siquiera lo hay en el caso de que se acepten como válidas las tesis innatistas, que por lo demás son diversas y han ido evolucionando con el tiempo. Así, si nos ceñimos, en particular, al modelo desarrollado por Chomsky (Chomsky 1957; 1986, 1995), que cabe considerar el más conocido y productivo, nuestro objeto de análisis podría consistir en (i) la Gramática Universal *per se* (definida como un dispositivo de conocimiento autónomo, doblemente modular y basado en categorías y principios irreducibles a los de otros sistemas cognitivos, el cual nos permite llegar a clasificar las palabras en categorías [gramaticales] y organizarlas en sintagmas [Chomsky 1986; Lorenzo 2006: 99]); (ii) determinados componentes de la misma; o si nos atenemos a la nueva concepción del *lenguaje* que, dentro del pensamiento chomskyano, representa el Modelo Minimalista (Chomsky 1995), (iii) la facultad del *lenguaje* en sentido estricto (que vendría a ser su núcleo irreducible y que consistiría fundamentalmente en un sistema computacional que operaría de forma recursiva, transformando los elementos del lexicon o diccionario mental en palabras, sintagmas y oraciones, y cuya naturaleza gramatical se habría reducido al máximo, funcionando además según principios extremadamente simples [Longa y Lorenzo 2008]); o bien, (iv) la facultad del *lenguaje* en sentido amplio (que sería el conjunto funcional que conformarían los sistemas cognitivos responsables, por un lado, de la emisión y la recepción de gestos orales o manuales, y por otra, del pensamiento, y cuyo acoplamiento, que daría lugar a la facultad *per se*, vendría determinado por el papel de interfaz desempeñado por la facultad del *lenguaje* en sentido estricto) (Hauser *et al.* 2002).

A la luz de la complejidad inherente al escenario anterior, parece evidente que para tratar de identificar los *genes* relacionados con el *lenguaje* resulta más productivo partir del análisis de aquellos casos, surgidos espontáneamente en el seno de las poblaciones consideradas como normales, que entrañen una disfunción del componente lingüístico de la *cognición*, sea cual sea su naturaleza y su alcance, y cuyo carácter genético (esto es, heredable) se haya logrado establecer de algún modo. En general, se dispone para ello de diversas herramientas metodológicas, cuyo objetivo fundamental es evaluar el grado en que los factores de índole genética contribuyen a la aparición de un determinado fenotipo disfuncional. Entre otras cabe mencionar (i) los estudios de agregación familiar, que determinan la incidencia del trastorno entre los parientes del individuo afectado (aunque conviene tener presente que este tipo de estudios no permite discriminar la agregación debida a la transmisión cultural); (ii) el análisis de gemelos univitelinos y mellizos, que evalúa la incidencia del trastorno en individuos de igual o diferente constitución genética crecidos en las mismas condiciones ambientales; (iii) el estudio de individuos adoptados, que determina la incidencia del trastorno en individuos de igual constitución genética criados en diferentes condiciones ambientales, con objeto de discriminar el posible efecto del ambiente (familiar) en su aparición; o (iv) los estudios de parentesco, que analizan el patrón de segregación del fenotipo para tratar de esclarecer el modo de transmisión del trastorno (Stromswold 1998; Bishop 2001a; Bishop 2001b; Stromswold 2001).

Una vez establecido el carácter hereditario de los diferentes fenotipos que serán objeto de análisis, el siguiente paso consiste en la identificación de las diferentes variantes de las secuencias génicas (alelos) que presumiblemente han dado lugar a su aparición. Existe, ciertamente, una aproximación inversa a este problema, que nos estaría vedada por motivos éticos, que consistiría en provocar mutaciones dirigidas en aquellas secuencias génicas que se sospeche que puedan dar lugar a proteínas o ARNs no codificadores que desempeñen un papel relevante en el desarrollo y el funcionamiento del sustrato neuronal del *lenguaje*, con objeto, una vez más, de tratar de establecer las oportunas correlaciones entre la naturaleza de dichas mutaciones y las disfunciones lingüísticas observadas. De todos modos, la inactivación dirigida de *genes* concretos (*knockout*) o la alteración de sus niveles de expresión (*knockdown*) cuando se llevan a cabo en organismos (modelo) no humanos, constituyen procedimientos convencionales de análisis del papel que desempeñan determinados *genes* de interés (identificados mediante las técnicas de clonación habituales), y en particular, aquellos que participan en la regulación del desarrollo y el funcionamiento de estructuras, circuitos, áreas o dispositivos neuronales que presenten algún tipo de continuidad evolutiva con los que en el ser humano intervienen en el procesamiento del *lenguaje*. Por lo demás, este tipo de técnicas constituye una herramienta imprescindible para la validación funcional de los *genes* candidatos relacionados con la *cognición* que se hayan identificado mediante las diversas técnicas disponibles al efecto (*vid.* Benítez-Burraco 2009b). Así, merced a este tipo de estudios ha sido posible, por ejemplo, corroborar el carácter de factores causales en la aparición del trastorno de buena parte de los *genes* relacionados hasta el momento con la dislexia que se habían identificado mediante *clonación* posicional, al constatarse, en particular, que la disminución del nivel de expresión de los correspondientes *genes* homólogos y ortólogos en organismos como la rata o el ratón da lugar a alteraciones estructurales y funcionales a nivel cerebral semejantes a las observadas en los individuos disléxicos, pero también a trastornos auditivos y cognitivos que recapitulan satisfactoriamente los descritos en ellos (Paracchini *et al.* 2006; Rosen *et al.* 2007; Threlkeld *et al.* 2007; Burbridge *et al.* 2008).

### 3. ¿DEBEN CONSTITUIR LOS TRASTORNOS ESPECÍFICOS DEL LENGUAJE EL (ÚNICO) FENOTIPO OBJETO DE ANÁLISIS?

En principio, parecería plausible la conveniencia (y la necesidad) de circunscribir nuestro análisis a la consideración de aquellos trastornos cognitivos que implican únicamente una disfunción lingüística, pero no de otros dominios de la *cognición*. De ahí el esfuerzo que se ha hecho en las últimas décadas por tratar de identificar, caracterizar y discriminar fenotípicamente aquellos síndromes, afecciones, trastornos o enfermedades de carácter hereditario en las que sólo el *lenguaje* se vería afectado (Ludlow y Dooman 1992; Brzustowicz 1996: 3-25). Entre los más significativos cabría mencionar (i) el trastorno específico del *lenguaje* (TEL; en inglés SLI, de *specific language impairment*), presente en aquellos individuos en los que, en ausencia de otras causas de índole no lin-

güística (como un retraso mental, un trastorno auditivo, una disfunción neurológica o un itinerario educativo deficiente), el proceso de adquisición del *lenguaje* transcurre de forma anómala (Bishop y Leonard 2001; Leonard 2002); así como (ii) la dislexia, caracterizada por una incapacidad para establecer correctamente las correspondencias entre fonemas y grafemas que se encuentran en la base de cualquier proceso de lectura y deletreo (en el caso de las lenguas alfabéticas) (Shaywitz *et al.* 1995). Otros trastornos cognitivos en los que, en principio, sólo el *lenguaje* estaría afectado serían (iii) el trastorno de los sonidos del habla (SSD, de *speech-sound disorder*) (Shriberg *et al.* 1999), (iv) determinadas clases de disfasias ligadas al desarrollo (Gopnik 1990; Billard *et al.* 1994), (v) el síndrome de Landau-Kleffner (Ansink *et al.* 1989), (vi) la epilepsia rolándica (o silviana) con dispraxia verbal (Scheffer *et al.* 1995) o determinados síndromes genómicos particularmente infrecuentes, como (vi) la tetralogía de Fallot (Lammer *et al.* 2001), (vii) el síndrome de la deleción del fragmento 22q13.3 (Prasad *et al.* 2000) o (viii) el síndrome de la deleción de la porción telomérica del brazo pequeño del cromosoma 6 (Anderlid *et al.* 2003).

Ahora bien, aunque todos estos trastornos han sido objeto de un análisis particularmente exhaustivo a nivel cognitivo, no ha sido posible hasta la fecha descartar por completo la posibilidad de que pudieran llevar también aparejadas algunas disfunciones cognitivas adicionales además de las que suponen las de carácter lingüístico y/o ser el resultado de una disfunción cognitiva más general (Nobre y Plunkett 1997; Karmiloff-Smith 1998). Parecen existir evidencias significativas a este respecto en el caso, por ejemplo, del TEL (Joanisse y Seidenberg 1998; Hill 2001; Leonard 2002), pero también de la dislexia, por cuanto se ha sugerido que esta última afección en particular, podría estar causada por (o a su aparición contribuirían) distintos déficit de naturaleza no exclusivamente lingüística: una disfunción cerebelosa (Nicolson y Fawcett 2006), un déficit en la capacidad de procesamiento de estímulos de índole visual (Lovegrove *et al.* 1980), una disfunción de la vía magnocelular (que interviene en la activación y la redirección de los mecanismos atencionales en las regiones corticales superiores) (Livingstone *et al.* 1991; Stein y Walsh 1997) o un déficit en la capacidad de procesamiento (y discriminación) de impulsos sensoriales de tipo acústico (lingüísticos o no lingüísticos) que se sucedan a gran velocidad (Temple *et al.* 2000), aunque es cierto, no obstante, que la mayoría de los investigadores considera que el déficit nuclear concerniría a la capacidad de procesamiento fonológico (Shaywitz *et al.* 1998; Ramus *et al.* 2003).

La definición y el establecimiento precisos de los fenotipos disfuncionales se ve complicada, asimismo, por la significativa heterogeneidad que presentan típicamente estos trastornos desde un punto de vista clínico, en el sentido de que la aplicación de los test psicométricos utilizados convencionalmente en su diagnóstico suele conducir habitualmente a la postulación de diferentes subtipos. Así, por ejemplo, en el caso del TEL parecen existir hasta tres categorías fundamentales (fonológica, expresiva y expresivo-receptiva), cada una de las cuales incluiría, a su vez, diversas subclases (*cf.* Rapin y Allen 1993; American Psychiatric Association 1994). Del mismo modo, también en lo que concierne a la dislexia resultaría posible distinguir distintos subtipos, que vendrían

definidos por un nivel diferente de afectación de cada una de las capacidades involucradas en el proceso de lectura y deletreo (pertinencia fonológica, capacidad de decodificación fonológica, capacidad de codificación ortográfica, capacidad de deletreo, organización de los listemas, capacidad de lectura de vocablos, etc.) (Olson *et al.* 1994).

Finalmente, la exacta delimitación de los fenotipos objeto de análisis se ve dificultada por la comorbilidad que se observa frecuentemente entre los diferentes trastornos del *lenguaje*, pero también entre dichos trastornos y otros que afectan a otros dominios de la *cognición*. Así, por ejemplo, el TEL puede ser comórbido con la dislexia (Smith *et al.* 1996; Bishop 2001a) y con el SSD (Shriberg y Austin 1998; Shriberg *et al.* 1999), pero también con el autismo (Norbury 1995; Tager-Flusberg 2006), mientras que la dislexia, por poner el caso, puede serlo, además de con el TEL, con el SSD (Shriberg *et al.* 1999; Stein *et al.* 2004) y con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Purvis y Tannock 1997; Shaywitz 1998), en particular, con aquellos subtipos en los que la inatención (no así la hiperactividad-impulsividad) es el síntoma más conspicuo (Willcutt *et al.* 2007).

#### 4. CAUSAS DE LOS PROBLEMAS EXISTENTES PARA LA DELIMITACIÓN DEL FENOTIPO OBJETO DE ANÁLISIS

En líneas generales cabe afirmar que estas dificultades para la precisa identificación y delimitación de los fenotipos disfuncionales de los que debe partir, en principio, el análisis genético del *lenguaje* pueden tener, cuando menos, una doble naturaleza.

En determinados casos responderían a causas de índole sustancialmente metodológica. Así, este tipo de dificultades podría estar originado, por un lado, por las características y el diseño de los propios test empleados en la adscripción de los individuos objeto de análisis a las diferentes categorías clínicas que representan los distintos trastornos del *lenguaje* (y/o de la *cognición*). En unos casos, porque su realización implicaría, en la práctica, el recurso a habilidades cognitivas de índole no lingüística, lo que comprometería la capacidad discriminadora (y categorizadora) de estas pruebas diagnósticas. Se ha sugerido, en este sentido, que el análisis experimental de la competencia lingüística merced al concurso de la batería de experimentos psicolingüísticos empleados habitualmente en el estudio de la actuación podría resultar metodológicamente inviable en su conjunto, puesto que en el paso de la una a la otra se encontrarían presumiblemente implicados diversos sistemas cognitivos (algunos probablemente aún por descubrir y caracterizar) además de la propia facultad del *lenguaje*, módulo lingüístico o capacidad lingüística, como se prefería (Newmeyer 1997); de hecho, para determinados investigadores el desarrollo lingüístico y el cognitivo (general) se influyen mutua y necesariamente (Rutter y Mawhood 1991), de forma que sería particularmente complejo (o imposible) lograr una separación experimental de ambos tipos de procesos. Esta controversia entronca necesariamente con (y está condicionada decisivamente por) el modo en que se organiza el *lenguaje* a nivel neuronal, una cuestión que se examinará más adelante. En otros casos, el hecho de que las

dificultades a las que se hizo mención anteriormente pudieran venir originadas por las características de los test empleados en la evaluación de los individuos afectados se explicaría por la ausencia de un criterio único a la hora de diseñar este tipo de pruebas experimentales, de modo que sería su diferente naturaleza y fundamento (que en último término remiten a las diversas capacidades cognitivas implicadas en su resolución) la razón (o una de las razones) que llevaría a clasificar en diferentes subtipos los perfiles lingüísticos que manifiestan estos individuos y/o a plantear la posibilidad de que existieran diferentes déficit subyacentes a cada uno de dichos perfiles, los cuales, consecuentemente, podrían no tener un carácter real (*cf.* Bishop *et al.* 1995 en el caso del TEL). Lo anterior no es excluyente, sin embargo, con la posibilidad de que los subtipos de un determinado trastorno puedan tener una base neurobiológica real, en el sentido de que sus diferencias trasciendan las inherentes a los componentes meramente fenotípicos o clínicos del mismo, revisitando también un carácter neurológico y/o genético (*cf.* Ramus 2006 en el caso de la dislexia). En todo caso, sería también aquella naturaleza diversa la razón (o una de ellas) que explicaría la frecuente aparición de resultados experimentales que parecen sugerir la existencia de una comorbilidad entre diferentes síndromes (aunque una vez más, esta comorbilidad puede estar causada, asimismo, por la existencia de algún factor etiológico común de carácter neuroanatómico, neurofisiológico, histológico, celular, genético o molecular). Y no debe olvidarse, finalmente, en relación con esta cuestión del diseño de las pruebas diagnósticas, que, en buena medida, la propia definición de las categorías clínicas que suponen los diferentes trastornos del *lenguaje* (y sus diversos subtipos) deriva de la naturaleza de los resultados obtenidos en dichas pruebas (déficit sintácticos, déficit fonológicos, etc.), de modo que, si su naturaleza es heterogénea o su diseño, inapropiado, puede llegarse a una suerte de círculo vicioso de carácter metodológico.

Las dificultades a las que se hacía referencia anteriormente podrían estar originadas, por otro lado, y siempre en el plano metodológico, por la circunstancia de que tradicionalmente la aproximación clínica a este tipo de trastornos ha implicado su definición y caracterización en términos de entidades de naturaleza discreta, establecidas merced a un proceso de exclusión derivado de la aplicación de análisis estadísticos debidamente normalizados a los resultados obtenidos por los sujetos experimentales en el tipo de test psicométricos estandarizados a los que también se hizo mención en el párrafo anterior, destinados a evaluar sus capacidades verbales y no verbales, e idealmente, a discriminar de forma efectiva entre ambas (Bishop 2001b). Como quiera que en estas circunstancias el umbral que separa el fenotipo afectado del no afectado se establece artificialmente, separando en dos grupos diferentes el continuo de valores obtenidos en dichas pruebas, se ha aducido que podría resultar controvertida la diferenciación que habitualmente se ha venido haciendo entre lo que es un trastorno lingüístico y lo que serían las diferentes variantes que, en lo que atañe al desarrollo del *lenguaje*, cabe encontrar en cualquier población considerada como normal. Ésta es una de las razones fundamentales que ha llevado a abandonar la consideración del *lenguaje* como una capacidad cognitiva con una distribución bimodal (normal/anómala), para pasar, en cambio, a concebirlo como una capacidad dimensional, admitiendo que el grado de afectación de los individuos que pre-

sentan trastornos de índole lingüística pueda ser variable (lo que por lo demás, ha permitido hacer agrupamientos entre ellos en función de criterios pedagógicos o terapéuticos, aunque dichos criterios serán siempre arbitrarios y en ocasiones, carentes de validez biológica [Shaywitz *et al.* 2008]), como también será variable la ontogenia lingüística del intervalo de la población considerado como normal. Por lo demás, conviene tener presente que cualquier aproximación clínica a la naturaleza del *lenguaje* o de sus trastornos que entrañe su caracterización en términos de categorías discretas (o de una suma de subcategorías discretas) será siempre el resultado de la homogeneización de las habilidades lingüísticas observadas en el conjunto de individuos adscritos a la categoría (o subcategoría) de que se trate. En cambio, y tal como se discute en un trabajo posterior (Benítez-Burraco 2009b), la variabilidad consustancial a una concepción dimensional del *lenguaje* (y de sus trastornos) parece casar de forma más apropiada con los resultados derivados de su análisis biológico. Y es que, en último término, esta cuestión resulta crucial para una adecuada valoración de la relevancia y del papel que, desde el punto de vista etiológico, puedan poseer los *genes* que, identificados merced al concurso de las diversas técnicas de *clonación* a las que se hará referencia en dicho trabajo, quepa considerar como candidatos o como factores de riesgo en la aparición de un determinado trastorno, pero también para la determinación de si tales *genes* pueden considerarse, asimismo, como factores causales significativos en el desarrollo de la competencia lingüística intacta y/o de la variabilidad que dicha competencia presenta en la población normal.

Ahora bien, es importante dejar constancia, asimismo, que, tal como se apuntó anteriormente, las dificultades que plantean la identificación y la caracterización fenotípica precisas de trastornos exclusivamente lingüísticos no obedecen en determinados casos a este tipo de causas estrictamente metodológicas, sino que pueden venir motivadas por su genuina etiología. Así, se ha sugerido, en particular, que la heterogeneidad tipológica que, desde el punto de vista clínico, caracteriza frecuentemente a este tipo de afecciones podría deberse al hecho de que lo que solemos considerar como entidades clínicas sustancialmente homogéneas constituirían realmente conglomerados de diferentes disfunciones caracterizadas por una sintomatología parecida. Cada una de estas disfunciones estaría causada por un déficit subyacente distinto, de modo que cada uno de dichos déficit incrementaría la probabilidad de padecer un trastorno susceptible de ser descrito en términos clínicos como específicamente lingüístico. Así, por ejemplo, a la aparición del TEL podrían contribuir realmente la existencia de un déficit en la capacidad de resolución temporal y/o la presencia de un déficit en la capacidad de procesamiento morfosintáctico, con independencia de que el déficit que parece revestir un carácter nuclear sea el que afecta a la memoria fonológica a corto plazo (Van der Lely *et al.* 1998; Bishop *et al.* 1999; Bishop 2002). Algo semejante sucedería en el caso de la dislexia (*vid. supra*). De modo alternativo (aunque en realidad sería más exacto afirmar que de manera complementaria), se ha sugerido también que los diferentes trastornos del *lenguaje* podrían constituir subtipos particulares de un trastorno cognitivo de mayor entidad, o si se prefiere, manifestaciones diferentes de un déficit cognitivo más general, de tal modo que existirían otros subtipos u otras manifestaciones del mismo que corres-



ponderían a lo que venimos describiendo tradicionalmente como trastornos comórbidos. Resulta crucial, por consiguiente y en la línea de lo discutido anteriormente, descartar la heterogeneidad tipológica y la comorbilidad debida a factores metodológicos de la que pueda poseer un fundamento neurobiológico real.

Consecuentemente, una última posibilidad es que al menos en determinados casos, las dificultades que plantea la identificación y la delimitación exactas de trastornos exclusivamente lingüísticos estén originadas por la verdadera naturaleza del sustrato neuronal del *lenguaje*. En realidad, la hipótesis de que pueda producirse (y discriminarse experimentalmente) una disociación (completa) entre el *lenguaje* y las restantes habilidades cognitivas (o aun entre las diferentes capacidades de procesamiento que serían responsables de las diversas entidades y operaciones gramaticales que conforman el *lenguaje*, tal como son definidas por la Lingüística), bien a lo largo del desarrollo, o bien como consecuencia de algún daño cerebral adquirido, responde a una determinada concepción de la organización del cerebro y de la *cognición*, y por inclusión, de la naturaleza del propio *lenguaje*, en particular, la que entraña un cerebro modular, en la línea de lo sugerido por Fodor (1983), para quien un módulo sería un dispositivo computacional autónomo de carácter innato, que presentaría una especificidad de dominio y que habría evolucionado de forma independiente para desempeñar una determinada función, de modo que aparecería durante la ontogenia como resultado de un programa de desarrollo específico. Sin embargo, si bien dos módulos pueden ser funcionalmente distintos (y de hecho, han de serlo para ser considerados módulos) no tienen, en cambio, por qué ser completamente independientes en términos genéticos, neurobiológicos o evolutivos (y de hecho, nunca lo son) (cf. Marcus 2006). Por consiguiente, resulta también plenamente plausible la hipótesis de que un mismo gen pueda formar parte simultáneamente de los programas que intervienen en la regulación del desarrollo de dos (o más) módulos funcionales diferentes, como también la de que una determinada región cerebral pueda formar parte simultáneamente del sustrato neuronal de dos (o más) capacidades cognitivas distintas. Así, por ejemplo, la dislexia se caracteriza a nivel neurológico por una subactivación de los dos subsistemas del dispositivo de procesamiento responsable de la capacidad de lectura que se encuentran localizados en las regiones cerebrales posteriores del hemisferio izquierdo, en particular, del que se halla situado en la porción ventral de la región occipito-temporal (y que está integrado por diversas áreas de las circunvoluciones temporal medial y occipital medial) y del que se sitúa en la porción dorsal de la región parieto-temporal (y del que formarían parte las circunvoluciones angular y supra-marginal, así como las zonas posteriores de la porción superior del lóbulo temporal) (Horwitz *et al.* 1998; Shaywitz *et al.* 1998; Paulesu *et al.* 2001). En los individuos disléxicos se observa, asimismo, una menor actividad en determinadas áreas del córtex extraestriado del hemisferio izquierdo y del tálamo, aunque también en ciertas regiones del hemisferio derecho, centradas en los giros fusiforme, postcentral y temporal superior (Maisog *et al.* 2008). Sin embargo, difícilmente cabe considerar a todas estas regiones como dedicadas de forma exclusiva al procesamiento del *lenguaje*. De hecho, en determinados casos su disfunción da lugar a otros síntomas diferentes de los relacionados con

la dislexia, y en definitiva, a otros trastornos distintos de ésta desde el punto de vista clínico. Es lo que sucede, por poner el caso, con la porción ventral del córtex occipito-temporal, que está implicado también en el reconocimiento visual de rostros y cuya disfunción origina el trastorno conocido como prosopagnosis (Sorger *et al.* 2007; Dricot *et al.* 2008). En el mismo sentido, la mutación del gen *ROBO1*, por ejemplo, se ha correlacionado tanto con la dislexia (Hannula-Jouppi *et al.* 2005) como con el SSD (Nopola-Hemmi *et al.* 2001), de manera que la comorbilidad observada entre estos dos trastornos podría deberse a la existencia de un déficit común a ambos (en particular, una disfunción de la memoria fonológica), causado por una misma alteración cerebral (probablemente, un error en el establecimiento de determinadas proyecciones corticales), resultante, a su vez, de la mutación de un mismo gen (la cual tendría como consecuencia la síntesis de una proteína disfuncional, o afuncional, que daría lugar a una regulación anómala del crecimiento de determinados tipos de axones) (para una revisión *vid.* Benítez-Burraco 2007). Por citar un último caso, la región 11p15.5, que contiene el gen *DRD4*, el cual codifica el receptor D4 de la dopamina, se viene considerando como uno de los *loci* (o lugares físicos en el cromosoma) asociados a la dislexia (*DYX7*) (Hsiung *et al.* 2004), si bien dicho gen constituye, asimismo, uno de los candidatos para el TDAH (Eisenberg *et al.* 2000; McCracken *et al.* 2000; Roman *et al.* 2001; Schmidt *et al.* 2001). Resulta plausible la hipótesis de que la comorbilidad observada entre ambos trastornos se deba a la circunstancia de que un mismo gen (acaso *DRD4*) forme parte simultáneamente de los programas reguladores del desarrollo de los circuitos neuronales cuya disfunción da lugar, respectivamente, a la dislexia y al TDAH (aunque cabe imaginar también que dicha comorbilidad se deba, asimismo, a la existencia, a nivel neuroanatómico y/o neurofisiológico, de mecanismos biológicos comunes a las habilidades cognitivas afectadas en estos dos trastornos).

Por lo demás, una caracterización neurobiológica del *lenguaje* como la anterior, que abandona una idea excesivamente rigorista de la naturaleza de los módulos que integrarían la *cognición* humana, casaría con (y explicaría en buena medida) las dificultades a las que se hizo referencia anteriormente para lograr una separación efectiva entre el fenotipo lingüístico (funcional o disfuncional) y los correspondientes a otras capacidades (o disfunciones) cognitivas, aunque también para dar cuenta de la significativa correlación que se advierte en la población normal entre el *lenguaje* y la *cognición* (Hill 2001; Colledge *et al.* 2002), o incluso, para correlacionar la propia facultad del *lenguaje* (y los diferentes aspectos que entraña el procesamiento lingüístico) con estructuras histológicas concretas. Ello sería así porque las regiones cerebrales que constituyen el sustrato neuronal del *lenguaje* consistirían realmente en subcomponentes de un mecanismo de computación que se emplearía en la resolución de tareas de muy diversos tipos, incluidas las relacionadas con el *lenguaje* (y no en sistemas autónomos encargados de la resolución de tareas exclusivamente lingüísticas), en la línea de lo sugerido por algunos modelos de procesamiento del *lenguaje* de carácter funcionalista, como el que entraña el sistema Funcional del Lenguaje postulado por Lieberman (2002) o el emanado del propio Programa Minimalista chomskyano. Y sin embargo, dicha caracterización neurobio-

lógica del *lenguaje* casaría, asimismo, con (y explicaría igualmente en buena medida) la característica discrepancia que se advierte durante el desarrollo entre el itinerario ontogénico de la competencia lingüística y el seguido por el resto de las capacidades cognitivas (Crain 1991), como también las diversas evidencias de carácter lingüístico que parecen corroborar la hipótesis de que el *lenguaje* tendría un carácter innato (para una revisión, *vid.* Benítez Burraco 2008), la existencia de trastornos del *lenguaje* que la plasticidad cerebral es incapaz de corregir por completo, o el hecho de que también en algunos de estos trastornos (y no sólo en la población normal) se advierta característicamente durante la ontogenia una discrepancia entre la evolución de las disfunciones lingüísticas que les son típicas y el itinerario de adquisición (más o menos normal) de las restantes habilidades cognitivas, como sucede característicamente con la dislexia (Shaywitz y Shaywitz 2005). La razón última se encontraría en el hecho de que la especificidad del sustrato neuronal del *lenguaje* no radicaría tanto en la existencia de fragmentos de tejido cerebral dedicados exclusivamente al procesamiento lingüístico (aunque es posible que haya algunos), cuanto en la disponibilidad y la operatividad de un programa de interconexión único entre aquellos subcomponentes de naturaleza eminentemente multifuncional, que los pondría en relación de un modo específico con objeto de permitir el procesamiento de los estímulos de carácter lingüístico (Marcus 2004: 132-133).

Por lo demás, todo lo discutido en este trabajo plantea, en definitiva, y desde una perspectiva estrictamente aplicada, una cuestión crucial para cualquier análisis genético de la facultad lingüística humana, a saber, la legitimidad (y la necesidad) de tomar también en consideración los trastornos cognitivos generales que incluyen entre sus síntomas distintivos una disfunción del *lenguaje* si se desea clonar y caracterizar los *genes* involucrados en la regulación del desarrollo del sustrato neuronal del *lenguaje*. Pero de la misma manera, todo lo anterior justifica (y legitima) el que en ciertos casos (cada vez más numerosos) se opte por utilizar como punto de partida en el análisis genético del *lenguaje* y de sus trastornos los denominados endofenotipos, los cuales, en tanto que componentes cuantificables (de naturaleza cognitiva, neuroanatómica, neurofisiológica, endocrina o bioquímica) del espacio comprendido entre una determinada capacidad (o trastorno) cognitivo y los *genes* (Gottesman y Gould 2003; Gould y Gottesman 2006), implican un estudio más biológico del funcionamiento del cerebro (sobre esta cuestión, *vid.* también Benítez-Burraco 2009b).

Para concluir, conviene tener presente que los problemas, limitaciones y controversias concernientes a las técnicas empleadas para la identificación y la caracterización de los *genes* relacionados con el *lenguaje* no sólo atañe, como se indicó al comienzo de este artículo, a la definición del fenotipo (funcional o preferiblemente disfuncional) que constituye el punto de partida de dichas técnicas, sino que afecta a la propia metodología empleada en la *clonación* de este tipo de *genes*. Esta cuestión, así como la circunstancia de que esta clase de limitaciones puede también constituir, en buena medida, un reflejo de las genuinas relaciones existentes entre los *genes* y la *cognición*, y por consiguiente, de la manera en que los primeros intervienen en la regulación del desarrollo y

del funcionamiento de las estructuras neuronales que permiten el *lenguaje*, será objeto de discusión en un trabajo posterior (Benítez-Burraco 2009b).

## NOTAS

\* Correspondencia a: Antonio Benítez Burraco. Departamento de Filología Española y sus Didácticas. Facultad de Humanidades. Campus de "El Carmen". Avda. de las Fuerzas Armadas s/n. 21071-Huelva. e-mail: abenitez@us.es

Este trabajo ha sido 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

## REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Washington: American Psychiatric Association.
- Anderlid, B. M., Schoumans, J., Hallqvist, A., Stahl, Y., Wallin, A., Blennow, E. y Nordenskjöld, M. 2003. "Cryptic subtelomeric 6p deletion in a girl with congenital malformations and severe language impairment". *Eur. J. Hum. Genet* 11: 89-92.
- Ansink, B. J. J., Sarphatie, H. y Van Dongen, H. R. 1989. "The Landau-Kleffner syndrome: case report and theoretical considerations". *Neuropediatrics* 20: 170-172.
- Benítez-Burraco, A. 2007. "Bases moleculares de la dislexia". *Rev. Neurol.* 45: 491-502.
- Benítez-Burraco, A. 2008. "La cuestión de lo innato en la adquisición del lenguaje". *RSEL* 38: 33-66.
- Benítez-Burraco, A. 2009a. *Genes y lenguaje: aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos*. Barcelona: Reverté.
- Benítez-Burraco, A. 2009b. "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". Manuscrito no publicado.
- Billard, C., Toutain, A., Loisel, M.-L., Gillet, P., Barthez, M.-A. y Maheut, J. 1994. "Genetic basis of developmental dysphasia: report of eleven familial cases in six families". *Genet. Counsel.* 5: 22-33.
- Bishop, D. V. M. 2001a. "Genetic and environmental risks for specific language impairment in children". *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 356: 369-380.
- Bishop, D. V. M. 2001b. "Genetic influences on language impairment and literacy problems in child". *J. Child Psychol. Psychiatry* 42: 189-198.
- 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 Leonard, L. 2001. *Speech and Language Impairments in Children: Causes, Characteristics, Intervention and Outcome*. Oxford: Psychology Press.

- Bishop, D. V. M., Bishop, S. J., Bright, P., James, C., Delaney, T. y Tallal, P. 1999. "Different origin of auditory and phonological processing problems in children with language impairment: evidence from a twin study". *J. Speech Lang. Hear. Res.* 42: 155-68.
- Bishop, D. V. M., North, T. y Donlan, C. 1995. "Genetic basis for specific language impairment: evidence from a twin study". *Dev. Med. Child Neurol.* 37: 56-71.
- Botha, R. P. 2000. "Discussing the evolution of the assorted beasts called language". *Lang. Commun.* 20: 149-160.
- Brzustowicz, L. M. 1996. "Looking for language genes: lessons from complex disorder studies". *Towards a Genetics of Language*. Eds. M. Rice y N. J. Mahwah. New Jersey: Erlbaum Associates, pp. 3-25.
- Burbridge, T. J., Wang, Y., Volz, A. J., Peschansky, V. J., Lisann, L., Galaburda, A. M., Lo Turco, J. J. y Rosen, G. D. 2008. "Postnatal analysis of the effect of embryonic knockdown and overexpression of candidate dyslexia susceptibility gene homolog *Dcdc2* in the rat". *Neuroscience* 152: 723-733.
- Chomsky, N. A. 1957. *Syntactic Structures*. The Hague, Mouton.
- Chomsky, N. A. 1980. *Rules and Representations*. Oxford: Basil Blackwell.
- Chomsky, N. A. 1986. *Knowledge of Language: Its Nature, Origin and Use*. New York: Prager.
- Chomsky, N. A. 1995. *The Minimalist Program*. Cambridge: MIT Press.
- Colledge, E., Bishop, D. V., Koeppen-Schomerus, G., Price, T. S., Happe, F. G., Eley, T. C., Dale, P. S. y Plomin, R. 2002. "The structure of language abilities at 4 years: a twin study". *Dev. Psychol.* 38: 749-757.
- Crain, S. 1991. "Language acquisition in the absence of experience". *Behav. Brain Sci.* 14: 597-650.
- Dricot, L., Sorger, B., Schiltz, C., Goebel, R. y Rossion, B. 2008. "Evidence for individual face discrimination in non-face selective areas of the visual cortex in acquired prosopagnosia". *Behav. Neurol.* 19: 75-79.
- Eisenberg, J., Zohar, A., Mei-Tal, G., Steinberg, A., Tartakovsky, E., Gritsenko, I., Nemanov, L. y Ebstein, R. P. 2000. "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.* 96: 258-261.
- Fodor, J. A. 1983. *The Modularity of Mind. An Essay on Faculty Psychology*. Cambridge: MIT Press.
- Fodor, J. D. y Crowther, C. 2002. "Understanding stimulus poverty arguments". *The Linguistic Review* 19: 105-145.
- Gopnik, M. 1990. "Feature-blind grammar and dysphasia". *Nature* 344: 715.
- Gottesman, I. I. y Gould, T. D. 2003. "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions". *Am. J. Psychiatry* 160: 636-645.
- Gould, T. D. y Gottesman, I. I. 2006. "Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models". *Genes Brain Behav.* 5: 113-119.

- Hannula-Jouppi, K., Kaminen-Ahola, N., Taipale, M., Eklund, R., Nopola-Hemmi, J., Kaariainen, H. y Kere J. 2005. "The axon guidance receptor gene *ROBO1* is a candidate gene for developmental dyslexia". *PLoS Genet.* 1: e50.
- Hauser, M. D., Chomsky, N. y Fitch, W. T. 2002. "The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve?" *Science* 298: 1.569-1.579.
- Hill, E. L. 2001. "Non-specific nature of specific language impairment: a review of the literature with regard to concomitant motor impairments". *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 36: 149-171.
- Horwitz, B., Rumsey, J. M. y Donohue, B. C. 1998. "Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 95: 8.939-8.944.
- Hsiung, G.-Y. R., Kaplan, B. J., Petryshen, T. L., Lu, S. y Field, L. L. 2004. "A dyslexia susceptibility locus (*DYX7*) linked to dopamine D4 receptor (*DRD4*) region on chromosome 11p15.5". *Am. J. Med. Genet.* 125B: 112-119.
- Joanisse, M. y Seidenberg, M. 1998. "Specific language impairment: a deficit in grammar or processing". *Trends Cogn. Sci.* 2: 240-247.
- Karmiloff-Smith, A. 1998. "Development itself is the key to understanding developmental disorders". *Trends Cogn. Sci.* 2: 389-398.
- Lammer, E. J., Scholes, T. y Abrams, L. 2001. "Autosomal recessive tetralogy of Fallot, unusual facies, communicating hydrocephalus, and delayed language development: a new syndrome?" *Clin. Dysmorph.* 10: 9-13.
- Leonard, L. B. 2002. *Children with Specific Language Impairment*. Boston: MIT Press.
- Lieberman, P. 2002. "On the nature and evolution of the neural bases of human language". *Am. J. Phys. Anthropol.* 45: 36-62.
- Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W. y Galaburda, A. M. 1991. "Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia". *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88: 7.943-7.947
- Longa, V. y Lorenzo, G. 2008. "What about a (really) minimalist theory of language acquisition?" *Linguistics* 46: 541-570.
- Lorenzo, G. 2006. *El vacío sexual, la tautología natural y la promesa minimalista*. Madrid: Antonio Machado Libros.
- Lovegrove, W. J., Bowling, A., Badcock, D. y Blackwood, M. 1980. "Specific reading disability: differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency". *Science* 210: 439-440
- Ludlow, C. L. y Dooman, A. G. 1992. "Genetic aspects of idiopathic speech and language disorders". *Otolaryngol. Clin. North Am.* 25: 979-994.
- Lust, B. 2006. *Child Language: Acquisition and Growth*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Maisog, J. M., Einbinder, E. R., Flowers, D. L., Turkeltaub, P. E. y Eden, G. F. 2008. "A meta-analysis of functional neuroimaging studies of dyslexia". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1145: 237-259.

- Marcus, G. F. 2004. *The Birth of the Mind. How a Tiny Number of Genes Creates the Complexities of Human Thought*. New York: Basic Books.
- Marcus, G. F. 2006. "Cognitive architecture and descent with modification". *Cognition* 101: 443-465.
- McCracken, J. T., Smalley, S. L., McGough, J. J., Crawford, L., Del'Homme, M., Cantor, R. M., Liu, A. y Nelson, S. F. 2000. "Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)". *Mol. Psychiatry* 5: 531-536.
- Newmeyer, F. J. 1997. "Genetic dysphasia and linguistic theory". *J. Neurolinguistics* 10: 47-73.
- Nicolson, R. I. y Fawcett, A. J. 2006. "Do cerebellar deficits underlie phonological problems in dyslexia?" *Dev. Sci.* 9: 259-262.
- Nobre, A. C. y Plunkett, K. 1997. "The neural system of language: structure and development". *Curr. Opin. Neurobiol.* 7: 262-266.
- Nopola-Hemmi, J., Myllyluoma, B., Haltia, T., Taipale, M., Ollikainen, V., Ahonen, T., Voutilainen, A., Kere, J. y Widen, E. 2001. "A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3". *J. Med. Genet.* 38: 658-664.
- Norbury, C. F. 1995. "Barking up the wrong tree? Lexical ambiguity resolution in children with language impairments and autistic spectrum disorders". *J. Exp. Child Psychol.* 90: 142-171.
- Olson, R. K., Forsberg, H. y Wise, B. 1994. "Genes, environment, and the development of orthographic skills". *The Varieties of Orthographic Knowledge, I: Theoretical and Developmental Issues*. Ed. V. W. Berninger. Dordrecht: Kluwer, pp. 27-71.
- Paracchini, S., Thomas, A., Castro, S., Lai, C., Paramasivam, M., Wang, Y., Keating, B. J., Taylor, J. M., Hacking, D. F., Scerri, T., Francks, C., Richardson, A. J., Wade-Martins, R., Stein, J. F., Knight, J. C., Copp, A. J., Loturco, J. y Monaco, A. P. 2006. "The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration". *Hum. Mol. Genet.* 15: 1.659-1.666.
- Paulesu, E., Demonet, J.-F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., Cappa, S. F., Cossu, G., Habib, M., Frith, C. D. y Frith, U. 2001. "Dyslexia: cultural diversity and biological unity". *Science* 291: 2.165-2.167.
- Prasad, C., Prasad, A. N., Chodirker, B. N., Lee, C., Dawson, A. K., Jocelyn, L. J. y Chudley, A. E. 2000. "Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype". *Clin. Genet.* 57: 103-109.
- Purvis, K. L. y Tannock, R. 1997. "Language abilities in children with attention deficit hyperactivity disorder, reading disabilities, and normal controls". *J. Abnorm. Child Psychol.* 25: 133-144.
- Ramus, F. 2006. "Genes, brain, and cognition: a roadmap for the cognitive scientist". *Cognition* 101: 247-269.

- Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., Castellote, J. M., White, S. y Frith, U. 2003. "Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults". *Brain* 126: 841-865.
- Rapin, I. y Allen, D. A. 1983. "Developmental language disorders: Nosologic considerations". *Neuropsychology of Language, Reading and Spelling*. Ed. U. Kirk. New York: Academic Press, pp. 155-184.
- Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G., Eizirik, M., Rohde, L. A. y Hutz, M. H. 2001. "Attention-deficit hyperactivity disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene". *Am. J. Med. Genet.* 105: 471-478.
- Rosen, G. D., Bai, J., Wang, Y., Fiondella, C. G., Threlkeld, S. W., LoTurco, J. J. y Galaburda, A. M. 2007. "Disruption of neuronal migration by RNAi of *Dyx1c1* results in neocortical and hippocampal malformations". *Cereb. Cortex* 17: 2.562-2.572
- Rutter, M. y Mawhood, L. 1991. "The long-term psychosocial sequelae of specific developmental disorders of speech and language". *Biological Risk Factors for Psychosocial Disorders*. Eds. M. Rutter y P. Casaer. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 233-259.
- Scheffer, I. E., Jones, L., Pozzebon, M., Howell, R. A., Saling, M. M. y Berkovic, S. F. 1995. "Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation". *Ann. Neurol.* 38: 633-642.
- Schmidt, L. A., Fox, N. A., Perez-Edgar, K., Hu, S. y Hamer, D. H. 2001. "Association of *DRD4* with attention problems in normal childhood development". *Psychiatr. Genet.* 11: 25-29.
- Shaywitz, B. A., Fletcher, J. y Shaywitz, S. E. 1995. "Defining and classifying learning disabilities and attention-deficit/hyperactivity disorder". *J. Child Neurol.* 10: S50-S57.
- Shaywitz, S. E. 1998. "Dyslexia". *N. Engl. J. Med.* 338: 307-312.
- Shaywitz, S. E. y Shaywitz, B. A. 2005. "Dyslexia (Specific Reading Disability)". *Biol. Psychiatry* 57: 1.301-1.309.
- Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A., Pugh, K. R., Fulbright, R. K., Constable, R. T., Mencl, W. E., Shankweiler, D. P., Liberman, A. M., Skudlarski, P., Fletcher, J. M., Katz, L., Marchione, K. E., Lacadie, C., Gatenby, C. y Gore, J. C. 1998. "Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia". *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 95: 2.636-2.641.
- Shaywitz, S., Morris, R y Shaywitz, B. 2008. "The education of dyslexic children from childhood to young adulthood". *Annu. Rev. Psychol.* 59: 451-475.
- Shriberg, L. D. y Austin, D. 1998. "Comorbidity of speech-language disorder: Implications for a phenotype marker for speech delay". *Exploring the Speech/Language Connection*. Ed. R. Paul. Baltimore: Brookes, pp. 73-118.
- Shriberg, L. D., Tomblin, J. B. y McSweeney, J. L. 1999. "Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment". *J. Speech Lang. Hear. Res.* 42: 1.461-1.481.



- Smith, S. D., Gilger, J. W. y Pennington, B. F. 1996a. "Dyslexia and other specific learning disorders". *Principles and Practice of Medical Genetics*. Eds. D. L. Rimoin, J. M. Connor y R. E. Pyeritz. New York: Churchill Livingstone, pp. 1.767-1.789.
- Sorger, B., Goebel, R., Schiltz, C. y Rossion, B. 2007. "Understanding the functional neuroanatomy of acquired prosopagnosia". *Neuroimage* 35: 836-852.
- Stein, C. M., Schick, J. H., Taylor, H. G., Shriberg, L. D., Millard, C., Kundtz-Kluge, A., Russo, K., Minich, N., Hansen, A., Freebairn, L. A., Elston, R. C., Lewis, B. A. e Iyengar, S. K. 2004. "Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading". *Am. J. Hum. Genet.* 74: 283-297.
- Stein, J. y Walsh, V. 1997. "To see but not to read: the magnocellular theory of dyslexia". *Trends Neurosci.* 20: 147-152.
- Stromswold, K. 1998. "Genetics of spoken language disorders". *Hum. Biol.* 70: 293-320.
- Stromswold, K. 2001. "The heritability of language: A review and metaanalysis of twin, adoption and linkage studies". *Language* 77: 647-723.
- Tager-Flusberg, H. 2006. "Defining language phenotypes in autism". *Clin. Neurosci. Res.* 6: 219-224.
- Temple, E., Poldrack, R. A., Protopapas, A., Nagarajan, S., Salz, T., Tallal, P., Merzenich, M. M. y Gabrieli, J. D. E. 2000. "Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI". *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 97: 13.907-13.912.
- Threlkeld, S. W., McClure, M. M., Bai, J., Wang, Y., LoTurco, J. J., Rosen, G. D. y Fitch, R. H. 2007. "Developmental disruptions and behavioral impairments in rats following in utero RNAi of *Dyx1c1*". *Brain Res. Bull.* 71: 508-514
- Tomblin, J. B. 1989. "Familial concentration of developmental language impairment". *J. Speech Hear. Disord.* 54: 287-295.
- Van der Lely, H. K. 2005. "Domain-specific cognitive systems: insight from Grammatical-SLI". *Trends Cogn. Sci.* 9: 53-59.
- Willcutt, E. G., Pennington, B. F., Smith, S. D., Cardon, L. R., Gayán, J., Knopik, V. S., Olson, R. K. y DeFries, J. C. 2002. "Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6p is pleiotropic for attention-deficit/hyperactivity disorder". *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 114: 260-268.

