
¿HASTA QUÉ PUNTO SON ESPECÍFICOS
LOS TRASTORNOS
ESPECÍFICOS DEL LENGUAJE?
IMPLICACIONES PARA UNA
CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA DE LA
FACULTAD LINGÜÍSTICA HUMANA

ANTONIO BENÍTEZ-BURRACO

ABSTRACT. An increasing corpus of clinical, neuroanatomical, neurophysiological, and genetic evidences seems to put into question the idiosyncratic nature of the so-called specific language impairments. Methodological caveats could be in part responsible for some of the problems that arise when trying to precisely characterize and distinctively define this kind of cognitive disorders. However, those evidences also seem to demand a thorough re-examination of the conventional description of how the "language organ" is structured, and how it develops and works. A main conclusion here will be that the "language organ" emerges during ontogeny as a result of an innate programme (genetically encoded to some extent), which, nevertheless, is always conditioned by the molecular and the ontogenetic background of the organism, and also by the environment in which the subject lives. Inside this "organ" different neuronal structures jointly work in order to properly process linguistic stimuli, though each of these components are simultaneously able to compute different types of inputs.

KEY WORDS. Aphasia, comorbidity, dyslexia, environment, genetic programme, language, linguistic ontogeny, modularity, molecular biology, SLI.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha hecho un significativo esfuerzo por tratar de discriminar y caracterizar de forma precisa aquellos síndromes, patologías, afecciones o enfermedades hereditarios en los que, en principio, sólo el lenguaje se ve afectado (Ludlow y Dooman 1992; Brzustowicz 1996: 3-25). Como no podría ser de otro modo, este esfuerzo nace, por un lado, de la necesidad de comprender de modo más apropiado el componente etiológico de este tipo de trastornos y optimizar, en consecuencia, las estrategias terapéuticas destinadas a mejorar la capacidad de procesamiento lingüís-

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

benitezantonio.uo@uniovi.es / abenitez@us.es / abenbur@telefonica.net

tico de los individuos afectados por los mismos. Sin embargo, el análisis a todos los niveles (lingüístico, neurológico, celular, genético, molecular) de esta clase de afecciones constituye, por otro lado, una fuente imprescindible de información sobre la naturaleza anatómica y funcional del “órgano del lenguaje”, así como acerca del modo en que se desarrolla, se estructura y funciona durante la ontogenia y en el estadio adulto. Idealmente, el análisis de este tipo de disfunciones del “órgano del lenguaje” complementa la información derivada de los análisis neuroanatómicos y conductuales de pacientes disfásicos, cuyo objetivo fundamental ha sido la caracterización de los déficit lingüísticos asociados a diversos tipos de alteraciones traumáticas de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento de estímulos lingüísticos.

El caso mejor caracterizado de esta clase de patologías corresponde al denominado “trastorno específico del lenguaje” (TEL; en inglés SLI, *specific language impairment*), que se considera presente en aquellos individuos en los que se advierte un desarrollo ontogenético lingüístico anormal en ausencia de causas aparentes de orden no lingüístico, como una disfunción neurológica, un retraso mental o cognitivo general, un problema auditivo, o una exposición inadecuada o insuficiente a los estímulos lingüísticos, a menudo como consecuencia de las peculiaridades socioeducativas del medio en el que han nacido y se han desarrollado (Bishop y Leonard 2001; Leonard 2002). No obstante, existen otros trastornos cognitivos que se han venido considerando como de índole exclusivamente lingüística, entre los que cabe destacar (i) la dislexia, que suele caracterizarse como un trastorno neurológico que compromete la capacidad de lectura y de deletreo, de tal modo que la competencia adquirida en estas habilidades al finalizar el desarrollo no se correlaciona del modo habitual con las capacidades cognitivas generales del individuo, con su edad, con su coeficiente intelectual o con la naturaleza y la intensidad de los estímulos educativos recibidos durante el mismo (Shaywitz, et al. 1995); (ii) el síndrome de Landau-Kleffner, una clase de afasia adquirida que suele implicar una regresión de las capacidades lingüísticas receptivas y/o expresivas de los individuos afectados, sin que aparentemente se advierta en ellos ningún tipo de anomalía neurológica, sordera o una disminución de la capacidad cognitiva general (Ansink, et al. 1989); (iii) la epilepsia rolándica (o silviana) con dispraxia verbal (Scheffer, et al. 1995), caracterizada por la existencia de una apraxia oromotora (en ausencia de disartría) y que suele conllevar dificultades leves para la comprensión de determinadas estructuras lingüísticas; (iv) determinados tipos de disfalias asociadas al desarrollo (Gopnik 1990; Billard, et al. 1994), que se caracterizan por la presencia de un retraso específico y bastante acusado en el desarrollo del lenguaje hablado (que en muchos casos está ausente por completo), sin que se adviertan, en cambio, trastornos cognitivos o afectivos conco-

mitantes, patologías que puedan afectar a la articulación o la recepción, o anomalías (estructurales y/o funcionales) de tipo neurológico; (v) el “trastorno de los sonidos del habla” (SSD en inglés, *speech-sound disorder*), cuyos síntomas distintivos son la presencia de errores en la generación de los sonidos, causados por problemas de diversa naturaleza que afectan al proceso de articulación, pero también al procesamiento fonológico y/o al procesamiento lingüístico (Shriberg, et al. 1999), y (vi) determinados síndromes provocados por reordenaciones cromosómicas, entre los que podrían citarse (a) la tetralogía de Fallot, que se caracteriza fundamentalmente por la existencia de un retraso cognitivo que afecta básicamente al lenguaje y que podría estar originada por una translocación recíproca, en la que estarían involucradas sendas regiones subteloméricas (Lammer, et al. 2001); (b) el síndrome de la deleción del fragmento 22q13.3, cuyo síntoma nuclear parece ser un acusado retraso en el desarrollo del lenguaje (que puede llegar a estar ausente por completo), mientras que las disfunciones cognitivas de índole no lingüística revisten una menor entidad (Prasad, et al. 2000), y (c) la deleción de la porción telomérica del brazo pequeño del cromosoma 6, que en el caso de la región crítica (cf. Anderlid, et al. 2003), parece originar un trastorno cognitivo cuyo síntoma más significativo es la existencia de un trastorno lingüístico entre moderado y severo que afectaría principalmente a los componentes pragmático y semántico del lenguaje (manifestándose fundamentalmente en una incapacidad para comprender adecuadamente conceptos y oraciones, así como en un déficit en el uso social del lenguaje), aunque también se traduciría en la presencia de determinadas dificultades expresivas, las cuales no parecen estar motivadas por problemas articulatorios (Anderlid, et al. 2003).

Ahora bien, conviene tener presente que a pesar de haber sido objeto de un análisis fenotípico ciertamente exhaustivo a nivel cognitivo, lo cierto es que se vienen planteando serias objeciones al carácter exclusivamente lingüístico de este tipo de trastornos. Por otra parte, y puesto que se trata de afecciones de carácter hereditario, en muchos casos ha sido posible identificar a partir de ellas determinados genes cuya mutación parece constituir un factor causal significativo en la aparición del trastorno, los cuales han sido objeto de una atención preferente en tanto que hipotéticos “genes del lenguaje”; el caso del gen *FOXP2*, caracterizado a partir de una variante del TEL en la que el trastorno presenta un patrón de herencia autosómica dominante, constituye un caso paradigmático a este respecto (Marcus y Fisher 2003). Sin embargo, las evidencias que parecen sugerir que este tipo de genes difícilmente pueden considerarse relacionados de forma exclusiva con el lenguaje poseen una relevancia aún mayor que lo que concierne a los aspectos fenotípicos de los síndromes a los que da lugar su mutación. En conjunto, este tipo de resultados parece sugerir la necesidad de examinar críticamente el carácter específicamente lingüístico de

todos los trastornos enumerados anteriormente, y ello a nivel sintomático, etiológico, metodológico y molecular. Como cabría esperar, los resultados de este tipo de indagación trascienden la mera caracterización clínica de esta clase de afecciones, por cuanto poseen importantes implicaciones en lo que atañe a la organización y al funcionamiento del cerebro y, por inclusión, de las capacidades cognitivas humanas.

PROBLEMAS ASOCIADOS A LA CARACTERIZACIÓN CLÍNICA
Y ETIOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS ESPECÍFICAMENTE LINGÜÍSTICOS

Diversos investigadores han sugerido que, a falta de una caracterización exacta de las bases moleculares y fisiológicas de los trastornos del lenguaje, una revisión de la etiología de la mayoría de las afecciones que, en principio, revestirían un carácter exclusivamente lingüístico, parecería apuntar al hecho de que en ellas también estarían afectadas otras capacidades cognitivas, o bien que tendrían una base cognitiva más general (Nobre y Plunkett 1997). Y esto ocurre incluso en el caso del TEL (Joanisse y Seidenberg 1998; Leonard 2002). De hecho, la caracterización fenotípica, en particular de la variante de este trastorno asociada a la mutación del gen *FOXP2* (una de las analizadas de manera más exhaustiva en los últimos años) constituye un reflejo de las dificultades que plantea una definición exacta del TEL en términos clínicos. Así, se ha considerado indistintamente que los individuos afectados por dicha variante podrían presentar: (i) sólo determinados déficit lingüísticos de carácter expresivo, circunscritos fundamentalmente a la aplicación de determinadas reglas morfológicas de carácter derivativo y flexivo (Gopnik y Crago 1991); (ii) ciertos déficit de carácter lingüístico que irían unidos a una dispraxia orofacial (Vargha-Khadem, et al. 1995); (iii) problemas lingüísticos de índole expresiva y receptiva (a nivel fonológico y morfosintáctico), que irían asociados a determinadas dificultades de carácter oromotor (Watkins, et al. 2002a; Fisher, et al. 2003); (iv) problemas oromotores, lingüísticos y algún tipo de déficit cognitivo, desde el momento en que su coeficiente intelectual procedimental es ligeramente inferior al que poseen los miembros no afectados de su misma familia (Vargha-Khadem, et al. 1995, Fisher, et al. 2003, aunque conviene precisar a este respecto que: (a) esta diferencia sólo resulta estadísticamente significativa en el caso de determinados componentes del mismo, en particular, en el que evalúa la capacidad de asociación numérico-simbólica [Watkins, et al. 2002a] y (b) es cierto que determinados problemas cognitivos de carácter no lingüístico podrían ser, en parte, una consecuencia de la exclusión social, educativa y conductual a la que pueden abocar las dificultades de índole lingüística [Rutter y Mawhood 1991]; de hecho, el coeficiente intelectual no verbal de estos individuos suele disminuir con la edad [Watkins, et al. 2002a], como se

advierde, asimismo, en las variantes “canónicas” [esto es, no ligadas a la mutación del gen *FOXP2*] del TEL [Tallal, et al. 1991a]), y (v) un problema general en la capacidad de secuenciación de eventos o en el aprendizaje procedimental, que afectaría tanto a las tareas oromotoras, como a las cognitivas (generales y lingüísticas) (Watkins, et al. 2002a), lo que vendría refrendado, en particular, por la circunstancia de que el componente del coeficiente intelectual procedimental que se vea afectado en mayor grado sea precisamente el que evalúa la capacidad de asociación numérico-simbólica, que se considera una medida de la capacidad de aprendizaje asociativo (Watkins, et al. 2002a).

Por otro lado, y dejando al margen el caso concreto de la variante del trastorno asociada a la mutación del gen *FOXP2*, lo cierto es que el TEL puede considerarse una categoría clínica ciertamente heterogénea, desde el momento en que parecen existir diferentes subtipos del mismo, los que se han agrupado a grandes rasgos en tres categorías fundamentales: (i) fonológica; (ii) expresiva, o (iii) expresivo-receptiva (Rapin y Allen 1993; American Psychiatric Association 1994). Del mismo modo, también en el caso de la dislexia parece plausible la existencia de diversos subtipos del trastorno, caracterizados por una disfunción más acusada en comparación con los restantes subtipos de determinadas capacidades relacionadas con el proceso de lectura, en particular, de: (i) la pertinencia fonológica; (ii) la capacidad de decodificación fonológica; (iii) la capacidad de codificación ortográfica; (iv) la capacidad de deletreo; (v) la organización de los listemas, o (vi) la capacidad de lectura de vocablos (Olson, et al. 1994).

En atención a esta heterogeneidad tipológica en lo que concierne a los síntomas clínicos que manifiestan los individuos afectados por este tipo de trastornos del lenguaje, se ha planteado la posibilidad de que, al igual que ocurre en el caso de otras enfermedades con un componente hereditario, lo que se ha venido caracterizando como una entidad clínica discreta podría ser realmente un conglomerado de diferentes trastornos con una sintomatología parecida, causados por un déficit distinto, de manera que cada uno de dichos déficit incrementaría la probabilidad de padecer un trastorno susceptible de ser caracterizado en términos clínicos como específicamente lingüístico. Así, en particular, se ha sugerido que el TEL podría estar causado por: (i) un déficit en la memoria fonológica a corto plazo, que podría ser el que revestiría un carácter nuclear; (ii) un déficit en la capacidad de resolución temporal, y/o (iii) un déficit en la capacidad de procesamiento morfosintáctico (Van der Lely, et al. 1998; Bishop, et al. 1999; Bishop 2002). De igual manera, se ha propuesto que la dislexia podría estar originada por: (i) un déficit en la capacidad de procesamiento (y discriminación) de impulsos sensoriales (lingüísticos o no lingüísticos) de tipo acústico que se sucedan a gran velocidad, y/o (ii) un déficit en la

capacidad de procesamiento fonológico, que podría ser el que tendría un carácter nuclear (Shaywitz, et al. 1998).

Una cuestión directamente relacionada con los problemas que entraña lograr una caracterización precisa en términos clínicos de este tipo de trastornos del lenguaje es la que se refiere a la comorbilidad que se advierte frecuentemente entre este tipo de afecciones, pero también entre estos trastornos y aquellos que afectan de forma simultánea al lenguaje y a otras funciones cognitivas. Así, se ha sugerido, en particular la existencia de una comorbilidad entre: (i) la dislexia y el TEL (Smith, et al. 1996; Bishop, 2001a); (ii) la dislexia y el SSD (Shriberg, et al. 1999; Stein, et al. 2004); (iii) el TEL y el SSD (Shriberg y Austin 1998; Shriberg, et al. 1999); (iv) la dislexia y el “trastorno por déficit de atención e hiperactividad” (TDAH) (Purvis y Tannock 1997; Shaywitz 1998), o (v) el TEL y el autismo (Norbury 1995; Tager-Flusberg 2006). Esta comorbilidad parece extenderse, de hecho, a numerosos trastornos que se manifiestan en la infancia y que tienen como característica común un déficit en la capacidad de aprendizaje y de adquisición de competencias específicas (lectura, lenguaje, escritura, atención) (Angold, et al. 1999). Por lo demás, conviene reseñar el hecho de que en la gran mayoría de los casos clínicos documentados hasta la fecha en los que se observa una disfunción de la competencia lingüística, dicha disfunción comprometería aspectos demasiado generales del lenguaje, de modo que no parece afectar de forma exclusiva a ninguna de las entidades gramaticales definidas por los diferentes modelos teóricos desarrollados desde el campo de la lingüística (Newmeyer 1997).

PROBLEMAS ASOCIADOS A LA CARACTERIZACIÓN
NEUROANATÓMICA Y NEUROFISIOLÓGICA
DE LOS TRASTORNOS ESPECÍFICAMENTE LINGÜÍSTICOS

Los trastornos específicos del lenguaje han sido objeto, asimismo, de una exhaustiva caracterización a nivel neuroanatómico y neurofisiológico y, de hecho, se ha sugerido que las diferencias existentes entre sus distintos subtipos podrían localizarse a nivel neuronal, del mismo modo que diferentes genotipos parecen ser compatibles con cada uno de ellos (Bishop 2002; Ramus 2006), con independencia de que determinadas variantes puedan ser el resultado de la mutación de algún gen principal (como sucede en el caso de la variante del TEL asociada a la mutación del gen *FOXP2*), mientras que otras sean una consecuencia de la modificación de uno o varios genes secundarios, que consecuentemente han de considerarse como factores de riesgo para el trastorno (Bishop 2002 *e infra*).

En lo que atañe específicamente al TEL, merece la pena mencionar a este respecto el caso, una vez más, de la variante del mismo asociada a la mutación del gen *FOXP2*. Dicha mutación parece conllevar la aparición

de distintas anomalías morfológicas, fundamentalmente en el hemisferio izquierdo (en particular, una menor densidad de materia gris en la circunvolución frontal inferior, la cabeza del núcleo caudado, el giro precentral, el polo temporal y el área ventral del cerebelo), así como una densidad anormalmente superior en el área de Wernicke, el giro angular y el putamen (Watkins, et al. 2002b; Belton, et al. 2003), las cuales suelen correlacionarse con anomalías de carácter funcional (de manera que, en general, las regiones que manifiestan una menor densidad de materia gris suelen exhibir una sobreactivación durante el procesamiento de estímulos lingüísticos [Vargha-Khadem, et al. 1998], como sucede característicamente con determinadas áreas corticales y subcorticales motoras del lóbulo frontal). En particular, durante las tareas de acceso al lexicón y de selección de elementos en el mismo, se detecta en estos individuos un menor nivel de actividad en la circunvolución frontal inferior del hemisferio izquierdo, en determinadas regiones implicadas en el procesamiento fonológico (como la zona posterior del área de Broca y el giro supramarginal izquierdo), y en las estructuras subcorticales (fundamentalmente del putamen y del globo pálido) (Liégeois, et al. 2003), así como un mayor nivel de actividad en ciertas regiones corticales no involucradas habitualmente en el lenguaje, como el córtex insular anterior del hemisferio izquierdo (Liégeois, et al. 2003). Como sería previsible, se trata, en líneas generales, de regiones que en la mayoría de los casos están involucradas en el procesamiento lingüístico (Martin 2003). De hecho, la única zona funcionalmente anormal que presente además anomalías estructurales bilaterales es el núcleo caudado, que desempeña un papel particularmente importante en determinados modelos neurolingüísticos, como ocurre con el denominado "Sistema Funcional del Lenguaje" (Lieberman 2002), en el que los ganglios basales en general se ocuparían del procesamiento de las tareas secuenciales necesarias para la fonación o la sintaxis. Sin embargo, y al mismo tiempo, difícilmente puede considerarse a todas estas regiones como "exclusivamente lingüísticas". Así, y con independencia del relevante papel que puedan desempeñar con relación al lenguaje, lo cierto es que los ganglios basales se encargan también del procesamiento de otros tipos de acciones secuenciales, cuya naturaleza sería motora y cognitiva general (Monchi, et al. 2001), con objeto de permitir tareas rutinarias y de lograr su modificación en respuesta a cambios ambientales que demandan una alteración de dichos procesos (Marsden y Obeso 1994), como pone de manifiesto el hecho de que estarían implicados, por ejemplo, en el aprendizaje asociativo mediante recompensa, construyendo la respuesta que elaboran sobre la memoria y el aprendizaje (Graybiel 1995).

Del mismo modo, en el caso de la dislexia, los datos procedentes de los análisis mediante técnicas de imagen no invasivas de los individuos afectados por el trastorno indican que durante la realización de tareas relacio-

nadas con la lectura se produciría en ellos una menor activación de diversas áreas corticales del hemisferio izquierdo, en particular, de la región inferior del lóbulo frontal, de los giros angular y supramarginal de determinadas zonas posteriores de la región superior del lóbulo temporal, y de diversas áreas de los giros temporal medial y occipital medial (Horwitz, et al. 1998; Shaywitz, et al. 2002). Tampoco se trata de regiones que puedan considerarse dedicadas de forma exclusiva al procesamiento del lenguaje.

PROBLEMAS ASOCIADOS A LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR
DE LOS TRASTORNOS ESPECÍFICAMENTE LINGÜÍSTICOS

Los trastornos del lenguaje objeto de análisis en este trabajo no son el resultado exclusivamente del efecto ejercido sobre la ontogenia lingüística por determinadas variables ambientales, sino que, por el contrario, presentan un mayor o menor grado de heredabilidad, tal como ha sido puesto de manifiesto por diversos estudios de agregación familiar o de parentesco, así como por diferentes análisis realizados con gemelos univitelinos y mellizos, y con individuos adoptados (Neils y Aram 1986; Tomblin 1989; Bishop, et al. 1995; Felsenfeld y Plomin 1997; Stromswold 1998; Tomblin y Buckwalter 1998). Consecuentemente, y como se apuntó anteriormente, se ha hecho un notable esfuerzo por tratar de identificar y caracterizar estructural y funcionalmente los genes cuya mutación parece constituir un componente causal significativo de este tipo de patologías.

Hasta el momento, la herramienta más eficaz en este sentido ha sido la clonación posicional, que busca asociar un determinado fenotipo anómalo a un fragmento cromosómico concreto (el cual es ulteriormente secuenciado con objeto de determinar las características estructurales y funcionales del gen [o genes] contenido[s] en el mismo), de modo que resulta factible el establecimiento de correlaciones genotipo-fenotipo incluso cuando se carece de cualquier dato preciso acerca de la etiología de un determinado trastorno lingüístico. Aunque mediante esta técnica ha sido posible identificar algunas decenas de genes, en general se ha constatado que la mayoría de ellos desempeña también un papel relevante en el desarrollo y/o el funcionamiento de otras estructuras cerebrales que no parecen estar relacionadas con el procesamiento de estímulos lingüísticos, o incluso, en el de tejidos ajenos al propio sistema nervioso central.

El gen *FOXP2* constituiría nuevamente un caso paradigmático a este respecto. Este gen codifica un factor transcripcional que parece intervenir en la regulación de la diferenciación neuronal implicada en la organización y/o el funcionamiento de determinados circuitos córtico-talamo-estriatales asociados a la planificación motora, el comportamiento secuencial y el aprendizaje procedimental (para una revisión, *vid.* Marcus y Fisher

2003; Benítez-Burraco 2005; Vargha-Khadem, et al. 2005). No obstante, durante el desarrollo embrionario el gen se expresa, asimismo, en el pulmón, en el intestino o en el corazón (Shu, et al. 2001), y también lo hace en diferentes tejidos del individuo adulto (Lai, et al. 2001). La ausencia de anomalías estructurales y funcionales en estos órganos en los individuos afectados por el TEL a partir de los que se identificó el gen sugiere que un nivel reducido de la proteína *FOXP2* es suficiente para asegurar que la mayoría de los procesos en los que presumiblemente participa transcurran correctamente, mientras que sería insuficiente para garantizar un adecuado desarrollo de los circuitos neuronales involucrados en el lenguaje (Lai, et al. 2001; Fisher, et al. 2003). De igual modo, uno de los presuntos factores de riesgo para el TEL, que parece corresponderse con el gen *ATP13A4*, que codifica una ATPasa transportadora de cationes de tipo P₅ (Kwasnicka-Crawford, et al. 2005), se expresa, asimismo, en numerosos tejidos del individuo adulto (incluyendo el corazón, la placenta, el hígado, el músculo esquelético o el páncreas y, en menor medida, el pulmón y el riñón; en el caso concreto del cerebro, el gen se expresa específicamente en el córtex cerebral y en el cerebelo, aunque fundamentalmente lo hace en el lóbulo temporal y en el putamen), así como del feto, en el que los niveles de expresión son aún mayores, de ahí que se haya sugerido que la proteína codificada por este gen podría desempeñar algún papel relevante durante las primeras fases del desarrollo neuronal (Kwasnicka-Crawford, et al. 2005).

Por lo que se refiere a los genes relacionados con la dislexia identificados hasta la fecha, la situación es sustancialmente la misma. Así, el gen *DYX1C1*, que codifica un posible factor regulador implicado presumiblemente en la modulación de la migración radial de las neuronas y acaso en el mantenimiento de la funcionalidad de la célula, no sólo se expresa en el núcleo de determinadas neuronas y de las células gliales del córtex cerebral, sino también en otros tejidos del cuerpo, como el pulmón, el hígado o los testículos (Taipale, et al. 2003). De igual manera, el gen *ROBO1* (cuyo locus se ha relacionado, asimismo, con el SSD [Nopola-Hemmi, et al. 2001]), que codifica un probable receptor de membrana que podría estar implicado en la regulación del crecimiento de los axones, se expresa, además de en el cerebro, en otros tejidos del organismo, como es el caso del corazón, del pulmón, del páncreas o del músculo esquelético (Sundaresan, et al. 1998). Y algo semejante sucede con dos de los genes que se vienen considerando como factores de riesgo para el trastorno, *DCDC2* y *KIAA0319* (Fisher y Francks 2006). En lo que atañe, en particular, a *DCDC2*, que codifica una proteína reguladora con dos dominios doblecortina, implicada presumiblemente en la modulación del programa genético responsable de la migración neuronal, el gen se expresa fundamentalmente en el córtex entorrinal, el córtex temporal inferior, el córtex temporal

medial, el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo (Meng, et al. 2005), pero que también lo hace en muchos otros tejidos, como el colon, el riñón, el hígado, el corazón, el pulmón, la piel, el páncreas o los ovarios, así como en el tejido fetal (Van Den Eynde, et al. 1999). Por su parte, el gen *KIAA0319*, que codifica una proteína de membrana implicada en la mediación de la interacción y la adhesión entre células (Paracchini, et al. 2006), se expresa fundamentalmente en el cerebro, pero también lo hace en los testículos, la tráquea o el colon (Londin, et al. 2003).

Por otro lado, el gen *SRPX2*, cuya mutación parece dar lugar a la epilepsia rolándica (o silviana) con dispraxia verbal (y en determinados casos, a una polimicrogiria perisilviana bilateral), y que codifica un factor proteínico implicado en la interacción proteína-proteína y en los procesos de adhesión celular, interviniendo en la maduración perinatal y postnatal de determinados circuitos del córtex cerebral (incluyendo los implicados en el control del habla), se expresa fundamentalmente en las neuronas del área rolándica, y únicamente tras el nacimiento (Roll, et al. 2006), si bien el transcrito del gen también se detecta en otros órganos, como es el caso del corazón, los ovarios o la placenta (Kurosawa, et al. 1999).

Finalmente, el gen *PSAP2* (*SHANK3*), que parece constituir el candidato más relevante de los que integran la región crítica delecionada en el síndrome de la deleción del fragmento 22q13.3 (Bonaglia, et al. 2006), y que codifica uno de los elementos integrantes de la denominada “densidad postsináptica” (PSD, del inglés, *postsynaptic density*) (la cual resulta fundamental para la organización estructural y funcional del aparato de recepción de los neurotransmisores de la célula postsináptica [Ziff, 1997] y, por extensión, para la inducción de la plasticidad neuronal y la operatividad de los procesos cognitivos en los animales [Grant et al. 2005; Pocklington, et al. 2006]), se expresa fundamentalmente en el córtex cerebral y en el cerebelo (Bonaglia, et al. 2001); no obstante, como quiera que su ARNm está sujeto a un procesamiento alternativo, un transcrito de menor tamaño, en relación con los dos que aparecen exclusivamente en el cerebro, se detecta asimismo, en el corazón, en el riñón, en el hígado y en la placenta (Bonaglia, et al. 2001).

¿HASTA QUÉ PUNTO ESTA FALTA DE ESPECIFICIDAD (CLÍNICA, ETIOLÓGICA, NEUROANATÓMICA, NEUROFISIOLÓGICA, MOLECULAR) NO ES UNA CONSECUENCIA DE PROBLEMAS DE ÍNDOLE METODOLÓGICA?

En cierta medida resulta lícito afirmar que todos estos problemas concernientes a la caracterización precisa de los trastornos (específicos) del lenguaje y a su separación distintiva de otros trastornos del lenguaje (específicos o asociados a una disfunción general de la cognición) pueden deberse a causas de índole metodológica. A este respecto conviene tener presente que:

(i) En líneas generales, este tipo de trastorno se viene definiendo por exclusión, aplicando criterios estadísticos a diferentes test psicométricos estandarizados, cuyo objetivo es tratar de lograr una discriminación efectiva entre las capacidades verbales y no verbales del individuo (Bishop 2001b). Consecuentemente, sucede que: (a) la consideración de un determinado fenotipo como afectado o no afectado depende de un umbral establecido artificialmente, que separa diferentes medidas cuantitativas de distintas habilidades lingüísticas; (b) en atención a (a), puede resultar controvertida la diferenciación que se establece convencionalmente entre lo que supone un desarrollo anormal del lenguaje y la variabilidad inherente a la ontogenia lingüística en la población considerada como normal.

(ii) La aproximación clínica tradicional a los trastornos del lenguaje, que suele implicar, por consiguiente, su caracterización en términos de categorías discretas (o de una suma de subcategorías discretas), supone, asimismo, que la definición de dichos trastornos sea el resultado de la homogeneización de las disfunciones observadas en un conjunto de individuos considerados como afectados y en la subsiguiente adscripción de cada paciente a las categorías clínicas así definidas. Sin embargo, este hecho podría resultar contraproducente o, cuando menos, insuficiente para aprehender la variabilidad inherente, asimismo, a este tipo de afecciones (ni, en atención a lo apuntado en [i], la que se observa en los grupos reputados como normales), que parecen caracterizarse con mayor propiedad en términos de un *continuum* (Leonard 1991).

(iii) La aproximación clínica tradicional a este tipo de trastornos, y motivado, al menos en parte, por la definición de los mismos como categorías discretas, a la que se hizo referencia en (ii), ha generado con determinada frecuencia resultados que parecen sugerir la existencia de una comorbilidad entre diferentes síndromes, en la línea de lo discutido anteriormente, la cual podría no ser tal a otros niveles biológicos (neuroanatómico, neurofisiológico, histológico, celular, genético, molecular) (*vid. infra*).

(iv) La diferente naturaleza de los test empleados en la caracterización de las disfunciones lingüísticas que manifiestan los individuos afectados puede constituir, en realidad, la razón (o una de ellas) que llevaría a clasificar los perfiles fenotípicos obtenidos en diferentes subtipos y/o a plantear la posibilidad de que existan diferentes déficit subyacentes a cada uno de ellos, los cuales, consecuentemente, podrían no tener un carácter real (cf. Bishop, et al. 1995 en el caso del TEL).

(v) Los test empleados para la caracterización fenotípica de los individuos afectados por este tipo de trastornos conllevan en la mayor parte de los casos el reclutamiento de circuitos neuronales adicionales a los que, en principio, se consideran implicados en las tareas de procesamiento lingüístico. En el caso particular de aquellas pruebas experimentales que contem-

plan la utilización de técnicas de neuroimagen no invasivas (PET, fMRI, ERPs, EEG, MEG, etc.) se ha sugerido, en particular, que la información obtenida se correspondería fundamentalmente con una representación visual de dichas tareas y no necesariamente con lo que denominamos funciones o componentes funcionales del lenguaje (procesamiento fonológico, sintáctico, etc.) (Kosik, 2003). De hecho, para determinados investigadores, el desarrollo lingüístico y el cognitivo (general) se influyen mutuamente (Rutter y Mawhood, 1991), de forma que sería particularmente complejo lograr una separación experimental de ambos tipos de procesos.

(vi) La capacidad resolutoria que poseen en la actualidad las técnicas de neuroimagen no invasivas empleadas para el análisis *in vivo* de las anomalías estructurales y/o funcionales asociadas a este tipo de trastornos no permite esclarecer de forma concluyente si dentro de las áreas que parecen estar afectadas, que revisten un carácter ciertamente multifuncional, lo están de forma concreta determinados tipos celulares o determinados circuitos encargados específicamente de procesos de índole lingüística (aunque es probable que así sea, del mismo modo que resulta plausible que, como consecuencia del continuo desarrollo de las técnicas de imagen neurofisiológicas, pueda llegar a determinarse en un futuro próximo el efecto específico y directo de determinados genes sobre los mecanismos de procesamiento de la información [aun dentro de la propia neurona], como también lo sería la posibilidad de dilucidar la naturaleza y el *tempo* de los mecanismos moleculares responsables de dicho efecto [aun en el caso de pequeñas poblaciones celulares o en ausencia de diferencias conductuales fenotípicas mensurables], merced, en este caso, al progresivo desarrollo de las técnicas de imagen neuroquímicas [Mattay y Goldberg, 2004]). En otras palabras, como quiera que cada una de las imágenes obtenidas mediante este tipo de técnicas refleja el resultado de la actividad de varios cientos de miles de neuronas, no puede descartarse que dichas imágenes sean en realidad el producto de distintos procesos de computación que se suceden de forma simultánea.

(vii) Como quiera que la precisión (y la repetibilidad) de los análisis de ligamiento (y de asociación) encaminados a la identificación de los posibles genes mutados en este tipo de trastornos viene condicionada por el modo en que se define, se caracteriza y se evalúa el fenotipo anómalo, se ha sugerido, en atención a los problemas planteadas en (i), (ii), (iii) y (iv), que podrían resultar ilegítimas las correlaciones que, apoyándose en el *corpus* experimental que suponen los resultados obtenidos a partir de la evaluación de la actuación lingüística de los individuos afectados y de la categorización (y clasificación) del trastorno en términos clínicos, se han establecido entre determinadas disfunciones lingüísticas y los *loci* asociados correspondientes.

(viii) Del mismo modo, cuando las categorías (o subcategorías) discretas derivadas de la aproximación clínica tradicional a este tipo de trastornos se han empleado como punto de partida para los análisis genéticos, se han obtenido en determinados casos resultados que parecen sugerir la implicación de un mismo alelo en diferentes trastornos, si bien esta correlación resulta menos relevante en términos biológicos (y, de hecho, puede llegar a desaparecer en determinadas ocasiones) que cuando este tipo de resultados se obtiene a partir del análisis de los denominados endofenotipos, esto es, de componentes cuantificables (de carácter cognitivo, neuroanatómico, neurofisiológico, endocrino o bioquímico) del espacio comprendido entre un determinado trastorno y los genes (Gould y Gottesman 2006) (*vid infra*).

(ix) De igual manera, y en atención a lo discutido en (ii), y como quiera que una caracterización de este tipo de trastornos en términos de *continuum* implica que la afección surge de la interacción cuantitativa y cualitativa de numerosos factores genéticos interdependientes, cada uno con un efecto menor, y de éstos con el ambiente en que se desarrolla el individuo, en el análisis genético de los mismos ha sido preciso recurrir a los QTLs (*loci* de los caracteres cuantitativos) (Plomin, et al. 1994; Fisher 2006 e *infra*), que permiten identificar genes que ejercen un pequeño efecto probabilístico sobre lo que es realmente un carácter cuantitativo (Bishop 2002), puesto que incorporan este tipo de datos al análisis estadístico (Fisher 2006), y dar cuenta, asimismo, de la variabilidad que se observa en los grupos considerados como normales (de hecho, los casos del TEL no ligados a la mutación del gen *FOXP2* parecen describirse más satisfactoriamente como el resultado del efecto acumulativo de un mayor número de alelos de menor importancia, si bien no se ha logrado clonar por el momento ningún gen concreto a partir de los diversos QTLs identificados hasta la fecha [Bishop 2001b]); del mismo modo, en el caso de la dislexia se han identificado hasta nueve *loci* diferentes relacionados con diversos endofenotipos del trastorno [Benítez-Burraco 2007]). Sin embargo, esta estrategia tampoco permite aprehender la totalidad de las influencias genéticas que confieren una susceptibilidad a este tipo de trastornos (Fisher 2006).

(x) El recurso generalizado a la clonación posicional supone obviar, a menudo, el relevante papel que desempeñan los mecanismos moleculares y reguladores del desarrollo en la aparición de una determinada capacidad funcional cerebral (y, consecuentemente, en la etiología de su disfunción), esto es, implica obviar o minusvalorar el efecto del contexto biológico y ontogenético, lo que, por otro lado, puede llevar a conclusiones erróneas acerca del verdadero papel de los genes con relación al lenguaje (*vid. infra*) y, sobre todo, acerca de la genuina naturaleza de la relación causal que existe entre el genotipo y el fenotipo (Fisher 2006).

(xi) La relevancia que poseen las limitaciones discutidas en (ix) y en (x) queda puesta especialmente de manifiesto por el hecho de que diferentes individuos que, en atención a los resultados obtenidos mediante este tipo de análisis, parecen ser genótipicamente idénticos presentan, sin embargo, síntomas (fenóticamente) muy diversos, de ahí que la penetrancia de esta clase de trastornos resulte especialmente variable, llegando a manifestarse únicamente en determinadas condiciones ambientales. Del mismo modo, existen determinados individuos que presentan alelos de riesgo, pero que, sin embargo, no terminan desarrollando el trastorno. E igualmente, se advierten habitualmente casos de fenocopia (esto es, de la presencia de un fenotipo afectado cuando el genotipo no lo sugiere, lo que se debe presumiblemente al efecto de determinadas condiciones ambientales) (Fisher, et al. 2003). De hecho, para muchos individuos la intensidad con la que el trastorno se manifiesta a lo largo de sus vidas posee una mayor importancia que el mero condicionamiento inicial debido a su dotación genética (Ludlow y Dooman 1992). Tanto es así, que en lo que concierne, por ejemplo, al TEL se han caracterizado como “casos resueltos” a aquellos individuos que, como consecuencia de una terapia lingüística prolongada, presenta una competencia lingüística normal en la edad adulta, a pesar de que manifestaban el trastorno en la infancia (Bishop 2002). Del mismo modo, en el caso de la dislexia, la estimulación de las tareas de procesamiento fonológico, fundamentalmente a través de tareas de procesamiento auditivo y de un entrenamiento lingüístico oral, reduce indirectamente la incidencia del trastorno (puesto que da lugar a un aumento de la actividad de las áreas corticales implicadas en el procesamiento fonológico y a la sobreactivación compensatoria de otras regiones corticales) (Temple, et al. 2003). Por lo demás, esta potenciación mediante un tratamiento terapéutico adecuado de las capacidades de procesamiento lingüístico de los individuos aquejados desde la infancia por trastornos del lenguaje (es decir, de individuos que poseen un genotipo “afectado”) también se ha documentado en el caso del denominado “déficit de aprendizaje lingüístico” (en inglés LLI, *Language-based Learning Impairment*) (Merzenich, et al. 1996; Tallal, et al. 1996).

Para terminar, conviene poner de manifiesto que, si bien todas estas cuestiones aluden en último término a la posibilidad de lograr una separación experimental entre los procesos lingüísticos y los cognitivos (no lingüísticos), plantean, asimismo, importantes cuestiones acerca de la organización del cerebro y de la cognición, tal como se discute a continuación.

DISCUSIÓN:
HACIA UNA CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA
DE LA FACULTAD LINGÜÍSTICA HUMANA

Aunque resulta justificado reconocer que se debe en buena medida a limitaciones de tipo metodológico, lo cierto es que el análisis fenotípico y molecular de los trastornos específicos del lenguaje no ha conseguido despejar las dudas existentes acerca del carácter exclusivamente lingüístico de los mismos. A nivel clínico, las diferentes categorías que suponen los distintos trastornos de este tipo no parecen aprehender de forma adecuada la variabilidad sintomática existente entre los individuos afectados, advirtiéndose en numerosos casos una comorbilidad entre las distintas afecciones así definidas. Por otra parte, los individuos aquejados por estos trastornos presentan anomalías estructurales y/o funcionales en regiones cerebrales que difícilmente pueden caracterizarse como encargadas de modo exclusivo del procesamiento de estímulos de índole lingüística. Finalmente, los productos codificados por los diversos genes identificados a partir de estas afecciones, los cuales pueden considerarse factores causales significativos de las mismas (o, cuando menos, factores de riesgo), no ejercen su acción únicamente en regiones cerebrales relacionados con el lenguaje, sino que desempeñan un papel relevante, durante el desarrollo embrionario y en la etapa adulta, en otros tejidos corporales.

Como se apuntó anteriormente, el recurso del análisis de los endofenotipos ha venido a paliar, en parte, este problema, por cuanto estos componentes: (i) permiten obtener conclusiones más "biológicas" acerca de una determinada función o disfunción cerebrales, por lo que resultan más relevantes para una caracterización biológica del lenguaje y de sus alteraciones (Gottesman y Gould 2003); (ii) poseen una mayor precisión descriptiva y explicativa en términos de la relación genotipo-fenotipo, en el sentido de que: (a) proporcionan evidencias más directas de las causas genéticas de un determinado trastorno cognitivo que el análisis sindrómico, y (b) resulta más fácil identificar los genes responsables de una determinada disfunción cognitiva cuando se parte, como sería el caso, de aspectos concretos de la disfunción cerebral (si bien conviene tener presente que cada uno de los genes así identificados sólo dará cuenta de pequeña parte de la varianza de la disfunción cognitiva en cuestión, aunque explicarán, correlativamente, gran parte de la varianza de los endofenotipos disfuncionales a partir de cuyo análisis se hayan identificado) (Leboyer, et al. 1998; Almas y Blangero 2001; Gottesman y Gould 2003); (iii) contribuyen a simplificar, en consecuencia con (i) y (ii), el diagnóstico de los trastornos cognitivos (Gould y Gottesman 2006), y (iv) permiten considerar con mayor fundamento, rigor y productividad la utilización de modelos animales de dichos trastornos, por cuanto hacen posible el análisis de componentes homólogos de lo que en la inmensa

mayoría de los casos sólo pueden considerarse análogos conductuales de este tipo de trastornos (cf. Gould y Gottesman 2006).

Ahora bien, sucede en ocasiones que la disfunción de un determinado endofenotipo es, asimismo, un rasgo compartido por lo que se viene caracterizando como dos trastornos diferentes en términos clínicos, lo que sugiere que dichos trastornos podrían compartir realmente un déficit subyacente común. Así, por ejemplo, tanto en el caso del TEL como en el de la dislexia se advierte un déficit significativo en la memoria fonológica a corto plazo (y quizás también de la capacidad de resolución temporal) (Tallal, et al. 1991b, Shaywitz, et al. 1998, Temple, et al. 2000; Newbury, et al. 2005). Por lo demás, la identificación de los *loci* asociados a este tipo de endofenotipos sugiere también que dos (o más) trastornos del lenguaje (y, en general, cognitivos) podrían poseer una base genética parcialmente común, lo que explicaría en último término la coheredabilidad y la comorbilidad que se observa en numerosas ocasiones entre los mismos y a la que se aludió anteriormente. Así, por ejemplo, la mutación del gen *ROBO1* podría constituir un factor causal (o de riesgo) significativo tanto en el caso de la dislexia como en el del SSD (Nopola-Hemmi, et al. 2001; Stein, et al. 2004). El *locus* del gen, situado en 3p12-q13, aparece asociado al endofenotipo de la memoria fonológica, que, consecuentemente, también se encuentra asociado a ambos trastornos (Stein, et al. 2004; Hannula-Jouppi, et al. 2005). Del mismo modo, el *locus* 15q14 parece contener un determinante genético común al SSD, al autismo y a los síndromes de Angelman y Prader-Willi (Stein, et al. 2006), y está ligado fundamentalmente a un déficit en la memoria fonológica, en la capacidad articulatoria y en la función oromotor (Boyar, et al. 2001; Stein, et al. 2006). Estos cuatro trastornos cognitivos implican una disfunción del lenguaje, sea o no de modo exclusivo. De igual manera, la región cromosómica 11p15.5 se corresponde con un *locus* para la dislexia (*DYX7*), pero contiene, asimismo, un gen, denominado *HRAS*, cuya mutación se ha asociado también con el autismo (Comings *et al.* 1996). Por poner un último ejemplo, el TEL y el autismo (en particular, aquellas variantes del trastorno que llevan aparejados déficit lingüísticos que exceden el componente pragmático del lenguaje [Tager-Flusberg y Joseph 2003]) parecen poseer, igualmente, determinantes genéticos comunes, siendo el *locus* *AUTS1B*, en particular, la región cromosómica más significativa a este respecto (Folstein y Mankoski 2000; Wassink, et al. 2001), lo que sugiere que los procesos de desarrollo y/o funcionamiento de (algunos de) los circuitos neuronales implicados en el autismo (o en determinados subtipos del mismo) y en los trastornos del lenguaje (o en determinados subtipos de los mismos) podrían ser semejantes y estar regulados, en buena medida, por programas genéticos que serían parcialmente solapantes (localizándose en esta región 7q31 uno de los elementos comunes a ambos programas, con inde-

pendencia de que finalmente pudiera corresponderse o no con el gen *FOXP2* [Newbury, et al. 2002]).

Por otra parte, las dificultades que plantea lograr una separación precisa en términos fenotípicos entre los diferentes trastornos del lenguaje (y aun entre éstos y aquellas otras afecciones que también comprometen aspectos adicionales de la cognición) entroncan necesariamente con la cuestión de las disociaciones que existirían presumiblemente en los diferentes trastornos afásicos descritos hasta la fecha. Al igual que sucede en el caso del los trastornos del lenguaje de carácter hereditario, se ha sugerido que una revisión de las evidencias psicolingüísticas proporcionadas por los análisis de la actuación lingüística indicaría que la disfunción de la competencia que se observa la mayoría de los individuos afásicos afecta a aspectos generales del lenguaje, y no de modo exclusivo a entidades gramaticales concretas tal como son definidas por la lingüística (Newmeyer 1997). Un caso particularmente ilustrativo a este respecto lo constituye la supuesta disociación que se produciría entre sintaxis y semántica en las afasias de Broca y Wernicke (Kaan y Swaab 2002). De hecho, el reanálisis de las evidencias disponibles hasta el momento acerca de estos trastornos afásicos sugiere más bien que: (i) los déficit lingüísticos tradicionalmente asociados a los mismos se deberían realmente a la disfunción de áreas corticales más extensas de lo creído inicialmente, tanto en el caso de la de Broca (Mohr, et al. 1978), como en la de Wernicke (Selnes, et al. 1983; Dronkers, et al. 2000), de forma que, por ejemplo, las dificultades de comprensión que generalmente caracterizan a la afasia de Wernicke podrían estar causados en realidad por la interrupción de procesos neurolingüísticos de naturaleza fonética, fonológica y semántica, que presumiblemente correría a cargo de circuitos neuronales localizados en diferentes regiones corticales contiguas a la de Wernicke (Howard y Franklin 1988); (ii) las disfunciones lingüísticas características de dichos trastornos afásicos parecen ser, al mismo tiempo, el resultado de déficit más selectivos de lo esperado con relación a ciertos componentes del lenguaje, de manera que, por poner el caso, la afasia de Broca entrañaría específicamente una disfunción de determinados mecanismos implicados en aspectos concretos de la comprensión y de la producción sintácticas (Grodzinsky 2000), y (iii) los déficit lingüísticos asociados tradicionalmente a la disfunción (traumática) de las áreas de Broca y Wernicke podrían no correlacionarse de forma unívoca (y exclusiva) con dichas regiones, en el sentido de que, por ejemplo, se ha constatado la existencia de determinados problemas de comprensión de índole sintáctica en pacientes afectados por la afasia de Wernicke (Schwartz, et al. 1987; Shapiro, et al. 1993).

Como se apuntó anteriormente al tratar los aspectos fenotípicos asociados a la mutación del gen *FOXP2*, algo semejante ha sucedido en el caso de los trastornos específicos del lenguaje, por cuanto las evidencias más

recientes a este respecto parecen sugerir que también en ellos podrían verse afectados (en mayor o menor medida) otros aspectos de la cognición. Lo mismo ocurriría en lo que concierne a aquellos trastornos cognitivos en los que se ha asumido tradicionalmente que existiría una disociación inversa entre la cognición y el lenguaje, en el sentido de que este último permanecería intacto, viéndose comprometidos, en cambio, uno o más componentes de la primera. Este sería, en principio, el caso del denominado síndrome de Williams-Beuren, el cual se ha venido considerando habitualmente como un tipo de retraso que afectaría fundamentalmente a la cognición de tipo visuoespacial, de modo que la competencia lingüística de los individuos aquejados por el mismo se vería sustancialmente preservada (Bellugi, et al. 1999). Sin embargo, los nuevos análisis de la actuación y de la ontogenia lingüísticas de los afectados por el trastorno parecen indicar que existen ciertas diferencias a este respecto con relación a los individuos considerados como normales, de manera que, en particular, se advierte una mayor persistencia en el tiempo de los errores morfológicos, mientras que los errores en el uso de las preposiciones espaciales y de los deícticos parecen ser más frecuentes (Bellugi, et al. 1998; Lichtenberger y Bellugi 1998), viéndose alterado, asimismo, el uso pragmático del lenguaje, por cuanto se observa en estos individuos una sobreutilización de los recursos lingüísticos de carácter afectivo, tanto a nivel léxico como prosódico, la cual parece destinada a reforzar el contacto social (Bellugi, et al. 1998). Las diferencias que se advierten a nivel lingüístico (y cognitivo) en este síndrome entre las etapas infantiles y el estadio adulto cuestionan, por lo demás, las correlaciones que también se han venido proponiendo entre genes concretos y determinadas disfunciones cognitivas (cf. Bellugi, et al. 1996; Frangiskakis, et al. 1996; Antonell, et al. 2006) y, en general, entre determinados genes y (determinados aspectos de) la cognición (Scerif y Karmiloff-Smith 2005). En líneas generales, el análisis del proceso ontogénico de adquisición del lenguaje en las poblaciones normales y en las afectadas por este tipo de síndromes cognitivos (sean o no, en principio, de carácter exclusivamente lingüístico) refuerza, en general, la idea de que si bien algunos mecanismos neuronales pueden ser exclusivos del lenguaje, otros, en cambio, son seguramente compartidos con otros módulos cognitivos (Markson y Bloom 1997). Esta cuestión se tratará de modo más extenso en la parte final de este artículo.

Llegados a este punto conviene preciar que el conjunto de evidencias discutidas hasta el momento acerca de: (i) las dificultades que plantea la separación estricta en términos fenotípicos de los diferentes trastornos específicos del lenguaje; (ii) la posibilidad de que en este tipo de patologías puedan verse comprometidos, asimismo, otros aspectos de la cognición (general); (iii) el hecho de que determinados endofenotipos característicos de las mismas sean comunes a otros trastornos que se describen conven-

cionalmente como entidades independientes en términos clínicos (tengan o no además un carácter exclusivamente lingüístico); (iv) la circunstancia de que en este tipo de trastornos sea complejo delimitar cuáles de los componentes funcionales del lenguaje se ven afectados y en qué grado lo están; (v) el hecho de que las disfunciones lingüísticas asociadas a estos trastornos puedan variar a lo largo de la ontogenia; (vi) la circunstancia de que las áreas cerebrales afectadas en ellos no puedan considerarse dedicadas de forma exclusiva al procesamiento de estímulos lingüístico y/o se vean afectadas otras regiones cerebrales que no parecen estar relacionadas con el lenguaje; (vii) el hecho de que los genes caracterizados a partir de estos trastornos del lenguaje de carácter específico desempeñen también una función relevante en la regulación del desarrollo y/o del funcionamiento de otras estructuras corporales, o (ix) la circunstancia de que una misma mutación génica dé lugar a perfiles lingüísticos diferentes (y que dichos perfiles varíen, asimismo, en las distintas etapas del desarrollo) no es excluyente, a pesar de todo, con la posibilidad (y la pertinencia) de describir el “órgano del lenguaje” como una entidad funcionalmente independiente resultante de un programa de desarrollo específico de naturaleza innata y, en buena medida, genética.

Antes bien, diversas evidencias parecen corroborar la validez de una afirmación como la anterior, en particular: (i) la discrepancia que se advierte típicamente durante la ontogenia entre la manera y el ritmo con que se adquiere la competencia lingüística y el modo y la velocidad de adquisición del resto de las capacidades cognitivas (Crain 1991); (ii) la persistencia y la repetibilidad de determinados patrones de activación cerebral durante el procesamiento de estímulos lingüísticos (Martin 2003), pero también en el caso de los estados patológicos o disfuncionales; (iii) el hecho de que la plasticidad cerebral (y, por consiguiente, la actuación terapéutica) casi nunca logre corregir por completo la totalidad de las alteraciones del lenguaje provocadas por la mutación de genes como los descritos en este trabajo; (iv) la existencia de diversos argumentos de índole lingüística que indicarían la pertinencia de considerar el lenguaje como un sistema cognitivo innato, entre los que podrían destacarse: (a) el hecho de que a lo largo de la ontogenia se adquiera de forma rápida, fiable, productiva, selectiva, convergente y universal una capacidad lingüística plena (o si se quiere, un sistema productivo de generación y comprensión de infinitas estructuras potencialmente informativas) a partir de unos datos finitos, idiosincrásicos, incompletos y degenerados, y de que dicha adquisición se logre, además, en ausencia de cualquier tipo de recompensa o de especificaciones negativas (Chomsky 1980: 34; Pullum y Scholz 2002), lo que parece sugerir que podríamos nacer dotados de un conocimiento más o menos detallado (y esto será objeto de controversia) acerca de hechos contingentes relativos a las lenguas naturales; (b) la imposibilidad de

alcanzar una competencia lingüística plena merced a mecanismos generales de aprendizaje (como el aprendizaje estadístico o aprendizaje dependiente de los datos) y/o a la imitación, y/o a la enseñanza (facilitada o no por diversos tipos de correcciones o por el recurso al habla del cuidador o “maternés”) (Benítez-Burraco, en prensa); (c) la existencia de casos en los que la adquisición del lenguaje se produce en ausencia de un *input* perceptivo directo, como sucede con los individuos sordociegos (Smith 2002); (d) la existencia de etapas de la ontogenia lingüística que tienen lugar en ausencia de estímulos externos, como ocurre, por ejemplo, con la fase de balbuceo (oral) que se advierte en individuos que son sordos de nacimiento (Locke 1983: 27); (e) la existencia y la operatividad desde el momento del nacimiento (o incluso con anterioridad a éste) de mecanismos que permiten el procesamiento de estímulos lingüísticos, como es el caso de los encaminados a la discriminación y clasificación de los elementos que constituyen el flujo continuo de habla al que se ve expuesto el niño, como sucede con las características fonéticas, fonológicas y prosódicas de la lengua materna (Werker y Tess 1984; Bosch y Sebastián-Galles 1997; Dehaene-Lambertz y Houston 1998; Nazzi, et al. 1998); (f) el hecho de que la emergencia del lenguaje durante el desarrollo del individuo se produzca siguiendo un patrón recurrente, a pesar de la significativa variabilidad (y en ocasiones, deficiencia) de la experiencia lingüística a la que éste puede verse expuesto durante el mismo (Goldin-Meadow y Mylander 1990; Anderson y Lightfoot 2000); (g) la acentuada semejanza que parece existir en el diseño gramatical de las lenguas humanas; (h) las semejanzas que se advierten, asimismo, a nivel estructural, ontogenético y neuronal entre lenguajes humanos que superficialmente parecen muy diferentes, como es el caso de las lenguas habladas y las sónicas (Anderson 1993); (i) la independencia que parece existir, en principio, entre la función comunicativa del lenguaje y la estructura de la gramática; o (j) la emergencia recurrente de sistemas gramaticales plenos cuando se emplean sistemas incompletos como estímulo lingüístico durante el desarrollo de una nueva generación de hablantes, como es el caso de las lenguas criollas con relación a las lenguas de contacto (Lefebvre 1998; Bickerton 1999).

En atención a este cúmulo de evidencias, podría afirmarse que lo que cuestiona realmente todo lo discutido en este trabajo con relación al carácter específico o inespecífico de los trastornos (específicos) del lenguaje es la necesidad de que exista una correlación unívoca entre anatomía y función, y entre determinados genes y determinados rasgos o procesos lingüísticos. En otras palabras y siendo más precisos, lo que se cuestionaría sería: (i) la idea de módulo en sentido estricto, en tanto que dispositivo computacional autónomo, de carácter innato, con una especificidad de dominio y evolucionado de forma independiente para desempeñar una determinada función (cf. Fodor 1983); por inclusión, (ii) la idea de que las

supuestas disociaciones existentes entre las capacidades de índole lingüística y otras capacidades cognitivas (no lingüísticas) impliquen necesariamente que los circuitos que integran los supuestos centros del lenguaje funcionen de forma independiente con respecto a otros circuitos neuronales implicados en otras tareas cognitivas y en el procesamiento de información de naturaleza no lingüística (pero, cf. Fodor 1983 para una opinión opuesta); y (iii) la idea de que los trastornos lingüísticos deban describirse obligatoriamente como una consecuencia de la interacción entre módulos lingüísticos defectuosos e intactos (una idea que derivaría del análisis de las disociaciones que supuestamente se observan en el cerebro adulto tras una lesión localizada, las cuales, como se apuntó anteriormente, casi nunca son completas); resulta evidente que este tipo de postulados no tendría en cuenta la propia dinámica de desarrollo cerebral durante la ontogenia (Karmiloff-Smith 1998), del mismo modo que, como se sugirió anteriormente al tratar el caso del síndrome de Williams-Beuren, el análisis fenotípico de un trastorno en el estadio adulto no tiene por qué coincidir con (ni permitir realizar inferencias plenamente concluyentes acerca de) las disfunciones cognitivas existentes en los estadios iniciales del desarrollo.

Una visión más realista del modo en que se estructura y funciona el “órgano del lenguaje”, en tanto que estructura especializada diseñada para satisfacer una función determinada, pasa, por consiguiente, por dejar a un lado el problema de la localización anatómica específica del mismo y atender, en cambio, de forma preferente a sus aspectos funcionales. Así, el hecho de que el módulo del lenguaje pueda diferenciarse en términos funcionales de otros módulos cognitivos no tiene por qué implicar necesariamente que tenga que existir también una independencia completa en términos histológicos o genéticos (e incluso evolutivos) (Marcus 2006). Como apunta Marcus (2004: 132), “entender el lenguaje en términos neuronales no estriba tanto en determinar la existencia de porciones del tejido cerebral dedicadas exclusivamente al procesamiento lingüístico, como en diseccionar la naturaleza del programa de interconexión único que relaciona diversas estructuras neuronales [con objeto de permitir la existencia del lenguaje]”. Distintas evidencias parecen corroborar esta hipótesis, entre ellas: (i) todas las discutidas anteriormente con relación a los aspectos sintomáticos, etiológicos, neurológicos y moleculares de los trastornos específicos del lenguaje; (ii) la existencia de una misma estructura histológica básica en lo que son módulos funcionalmente distintos, resultado de procesos de desarrollo semejantes (Marcus 2006); (iii) la existencia de recursos representativos básicos parecidos (distinción entre clase e individuo, creación de clasificaciones jerárquicamente organizadas, etc.) en el lenguaje y en otros dominios de la cognición (Marcus 2001), o (iv) la existencia de un solapamiento y/o una continuidad entre el módulo

lingüístico y otros mecanismos cognitivos, como, por ejemplo, los implicados en la representación temporal y espacial (Landau y Jackendoff 1993).

Siguiendo a Marcus (2004: 132-133), sería erróneo caracterizar, asimismo, cada una de las estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento del lenguaje como dispositivos autónomos encargados de la resolución de tareas lingüísticas específicas. Antes bien, teniendo en cuenta que lo que parecen existir realmente son patrones recurrentes de activación neuronal en respuesta a las demandas de tipo lingüístico (de ahí la metáfora del “órgano del lenguaje”, el cual tendría un carácter eminentemente fisiológico o funcional [Anderson y Lightfoot 2000]), dichas estructuras se describirían de modo más apropiado en tanto que subcomponentes de mecanismos de computación que se emplearían en la resolución de tareas de muy diversa naturaleza, incluyendo las de índole lingüística (lo que, por otro lado, excluiría, en buena medida, la posibilidad de la existencia de cualquier tipo de conocimiento lingüístico apriorístico, algo a lo que se aludió anteriormente y que había sido sugerido por el propio Chomsky [1980; 1986] con anterioridad a la adopción del Programa Minimalista [1995]; según esta nueva propuesta chomskyana, el lenguaje emerge, en cambio, a lo largo del desarrollo como consecuencia obligada de la interacción de los sistemas externos [esto es, de los sistemas cognitivos responsables del pensamiento, por un lado, y de la percepción y de la motricidad, por otro], siempre y cuando dicha interacción tenga lugar en presencia de una cantidad umbral de estímulos lingüísticos [Hauser, et al. 2002; Longa y Lorenzo, en prensa]). Un caso particularmente ilustrativo a este respecto lo constituye el de los ganglios basales, a los que también se hizo alusión anteriormente, esta vez con relación a las anomalías estructurales y funcionales que parecen presentar en determinados subtipos del TEL.

Por otro lado, esta concepción del “órgano del lenguaje” valoraría en su justa medida el papel crucial que desempeña la experiencia en el desarrollo del mismo (y, por consiguiente, el efecto que, como se discutió anteriormente, ejerce el ambiente en los casos en los que existe una ontogenia lingüística anómala, como son los analizados en este trabajo), por cuanto corroboraría la hipótesis, igualmente en la línea de lo sugerido anteriormente, de que nacemos dotados de un dispositivo de adquisición del lenguaje (que nos permite desarrollar esta capacidad cognitiva en las condiciones bien establecidas por la lingüística), cuyas propiedades exactas en el estadio adulto son una consecuencia, en mayor o menor grado, de la naturaleza y de la intensidad de los estímulos lingüísticos recibidos durante el crecimiento. Dicho de otro modo, y ya en términos neuroanatómicos y neurofisiológicos: Las propiedades finales de dicho dispositivo vendrían determinadas por: (i) Sus propiedades iniciales, resultantes de un programa de desarrollo innato y, en gran medida, codificado genéticamente, que se encargaría de su organización histológica básica y que

tendría una especial importancia durante las etapas iniciales de la ontogenia cerebral; este programa se encargaría fundamentalmente de la regulación de la proliferación, de la migración y, hasta cierto punto, de la especialización estructural y funcional de las neuronas que constituyen las regiones asociadas al lenguaje, así como de la organización básica de los circuitos neuronales encargados del procesamiento lingüístico, los cuales resultarían del establecimiento de patrones de interconexión sináptica programados, consecuencia de la expresión de diversos genes que permiten mantener o estabilizar la neurona madura (aunque conviene tener presente a este respecto que, si bien las instrucciones de este programa determinarían, en último término, el patrón de interconexión sináptica, lo harían de forma tan general ("las neuronas del tipo X han de conectarse con las de la clase Y", lo que se conseguiría induciendo el crecimiento de los axones y/o las dendritas de las primeras hacia las segundas y el establecimiento de contactos sinápticos entre ambas), que no parece plausible que terminase generándose ninguna arquitectura neuronal plenamente operativa [Ramus 2006]). (ii) Por el modo en que el ambiente va remodelando a lo largo de la vida del individuo dichas características iniciales, lo que resulta posible merced a la plasticidad inherente a la mayoría de las estructuras neuronales, es decir, a la capacidad que poseen las neuronas de responder a los cambios que se producen en el ambiente con el objetivo de lograr un ajuste lo más preciso posible de los circuitos de los que forman parte a las demandas de procesamiento de información generadas por el medio externo en que se desenvuelve el individuo, capacidad que implica, en último término, su adaptación bioquímica, anatómica y/o fisiológica a dichos cambios (Kaufmann y Worley 1999). En definitiva, cabría afirmar que las propiedades iniciales del módulo lingüístico no condicionan su estructura final, pero sí limitan los posibles itinerarios de su desarrollo, del mismo modo que podría decirse que un módulo lingüístico disfuncional no sólo "nace", como consecuencia de la puesta en marcha de un programa de desarrollo anómalo, sino que también "se hace", es decir, es en parte un producto de dicho proceso de desarrollo.

En cuanto a los genes caracterizados a partir de los trastornos específicos del lenguaje (y reputados en ocasiones de "genes del lenguaje"), el escenario que contribuyen a perfilar es sustancialmente semejante. Así, al igual que sucedía en términos neuronales, lo relevante en este caso no sería tanto la búsqueda y la identificación de genes cuya mutación dé lugar únicamente a disfunciones cognitivas de carácter exclusivamente lingüístico, sino el esclarecimiento de la arquitectura precisa del programa genético que interviene en la regulación del desarrollo (y hasta cierto punto, del funcionamiento) del "órgano del lenguaje". De hecho, como quiera que, en atención a lo discutido anteriormente, el "órgano del lenguaje" es resultado de la actividad de estructuras neuronales que desempeñan

tareas adicionales al margen de las relacionadas con el lenguaje, es evidente que para la dilucidación de este programa de desarrollo deberá contemplarse, asimismo, el análisis de aquellos otros genes caracterizados a partir de trastornos cognitivos en los que no sólo se ve afectado el lenguaje.

En este sentido, el papel que desempeñan los genes con relación al “órgano del lenguaje” gira, en líneas generales, en torno a unos pocos principios fundamentales: (i) los genes no codifican funciones o procesos lingüísticos, sino únicamente determinadas moléculas funcionales (de ahí que la relación entre los genes y el lenguaje deba considerarse necesariamente como mediata); (ii) la mayoría de los genes implicados en el desarrollo (y en el funcionamiento) del “órgano del lenguaje” (y, desde luego, la casi totalidad de los identificados a partir de los trastornos específicamente lingüísticos) posee una naturaleza pleiotrópica, es decir, desempeñan funciones diferentes en momentos y lugares distintos durante la ontogenia del organismo (es decir, intervienen probablemente en el desarrollo y/o el funcionamiento de otros módulos cognitivos y/o de otras estructuras corporales); (iii) el desarrollo y el funcionamiento del “órgano del lenguaje” dependen de la actuación coordinada (en el espacio y en el tiempo) de los productos codificados por numerosos genes (poligenismo); (iv) el contexto molecular y ontogenético, así como el ambiente, modulan de forma crucial la actividad y la expresión de los genes responsables de ambos procesos; (v) de esta forma, la importancia que revisten estos genes se ve indefectiblemente relativizada por el importante papel que desempeñan con relación al desarrollo y el funcionamiento del “órgano del lenguaje” otros mecanismos hereditarios, como la epigénesis o la herencia materna (e incluso el aprendizaje social y la cultura [Avital y Jablonka 2000; Jablonka y Lamb 2005]), así como por el hecho de que una parte de la información innata que determina las características y las propiedades de esta facultad del lenguaje se genere también como consecuencia del propio proceso de desarrollo (cf. Oyama 2000), y (vi) los genes influyen en (y se ven influidos por) los restantes niveles de complejidad de los que integran el “órgano del lenguaje” (celular, fisiológico, funcional, macroestructural y lingüístico).

Todas estas circunstancias explican, en último término, la gran variabilidad fenotípica que presentan típicamente los trastornos del lenguaje (presencia de alelos de riesgo en individuos no afectados, individuos afectados que no presentan alelos de riesgo, diversos grados de afección en individuos con los mismos alelos de riesgo), que sería así fundamentalmente el resultado de (i) el pleiotropismo y (ii) el poligenismo (por cuanto la contribución de cada gen disfuncional al fenotipo anómalo siempre es, en general, pequeña, poco predecible y condicionada a la de multitud de otros genes), pero también de (iii) el efecto ejercido por el contexto molecular y ontogenético, y de (iv) el efecto debido al ambiente. Por otra parte,

y como también se sugirió al tratar esta cuestión, la existencia de síntomas, déficit o endofenotipos disfuncionales comunes a dos (o más) trastornos del lenguaje (o aún a dos trastornos cognitivos, con independencia de si sólo el lenguaje parece verse afectado o no), puede explicarse por el hecho de que se encuentre mutado un gen que pertenezca de forma simultánea a dos (o más) programas genéticos de los que intervienen en la regulación del desarrollo de dos (o más) módulos funcionales del cerebro. Dichos programas, en la línea del concepto de modularidad propuesto por Marcus (2006), no tienen por qué mantener imperativamente una relación jerárquica entre sí (en el sentido de que la presencia de un trastorno del lenguaje tenga que derivarse necesariamente de la existencia de una disfunción de la cognición), y sería esta base genética parcialmente común a dos (o más) trastornos la que explicaría, por lo demás, la comorbilidad observada entre dichas afecciones a nivel clínico.

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.

BIBLIOGRAFÍA

- Almasy, I. y Blangero, J. (2001), "Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: Rationale and study design", *Am. J. Med. Genet.* 105: 42-44.
- 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.
- Anderson, S. R. (1993), "Linguistic expression and its relation to modality", in G. R Coulter (ed.), *Phonetics and Phonology 3: Current Issues in ASL Phonology*. San Diego: Academic.
- Anderson, S. R. y Lightfoot, D. W. (2000), "The human language faculty as an organ", *Annu. Rev. Physiol.* 62: 697-722.
- Angold, A., Costello, E. J. y Erkanli, A. (1999), "Comorbidity", *J. Child Psychol. Psychiatry* 40: 57-87.
- 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.
- Antonell, A., del Campo, M., Flores, R., Campuzano, V. y Pérez-Jurado, L. A. (2006), "Síndrome de Williams: aspectos clínicos y bases moleculares", *Rev. Neurol.* 42: S69-S75.
- Avital, E. y Jablonka, E. (2000), *Animal Traditions. Behavioural Inheritance in Evolution*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bellugi, U., Klima, E. S. y Wang, P. P. (1996), "Cognitive and neural development: clues from genetically based syndromes", in D. Magnussen (ed.), *The Life-Span Development of Individuals: Behavioral, Neurobiological, and Psychosocial Perspectives. A Synthesis*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 223-243.
- Bellugi, U., Losh, M., Reilly, J. y Anderson, D. (1998), *Excessive Use of Linguistically Encoded Affect: Stories from Young Children with Williams Syndrome* (Technical Report CND-9801), University of California: Center for Research in Language, Project in Cognitive and Neural Development.
- Bellugi, U., Lichtenberger, L., Mills, D., Galaburda, A. y Korenberg, J. R. (1999), "Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome", *Trends Neurosci.* 22: 197-207.
- Belton, E., Salmund, C. H., Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F. y Gadian, D. G. (2003), "Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia", *Hum. Brain Mapp.* 18: 194-200.
- Benítez-Burraco, A. (2005), "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. (2007), "Bases moleculares de la dislexia", *Rev. Neurol.* 45: 491-502.
- Benítez-Burraco, A. (en prensa), "La cuestión de lo innato en la adquisición del lenguaje", *RSEL*.
- Bickerton, D. (1999), "How to acquire language without positive evidence: what acquisitionists can learn from creoles", in M. DeGraff (ed.), *Language Creation and Change: Creolization, Diachrony and Development*. Cambridge: MIT Press.

- 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 influences on language impairment and literacy problems in child", *J. Child Psychol. Psychiatry* 42: 189-198.
- Bishop, D. V. M. (2001b), "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. (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: Oxford: Psychology Press.
- 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.
- 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.
- Bonaglia, M. C., Giorda, R., Borgatti, R., Felisari, G., Gagliardi, C., Selicorni, A. y Zuffardi, O. (2001), "Disruption of the ProSAP2 gene in a t(12;22)(q24.1;q13.3) is associated with the 22q13.3 deletion syndrome", *Am. J. Hum. Genet.* 69: 261-268.
- Bonaglia, M. C., Giorda, R., Mani, E., Aceti, G., Anderlid, B.-M., Baroncini, A., Prampero, T. y Zuffardi, O. (2006), "Identification of a recurrent breakpoint within the SHANK3 gene in the 22q13.3 deletion syndrome", *J. Med. Genet.* 43: 822-828.
- Bosch, L. y Sebastián-Galles, N. (1997), "Native-language recognition abilities in 4-month-old infants from monolingual and bilingual environments", *Cognition* 65: 33-69.
- Boyar, F. Z., Whitney, M. M., Lossie, A. C., Gray, B. A., Keller, K. L., Stalker, H. J., Zori, R. T., Geffken, G., Mutch, J., Edge, P. J., Voeller, K. S., Williams, C. A. y Driscoll, D. J. (2001), "A family with a grandmaternally derived interstitial duplication of proximal 15q", *Clin. Genet.* 60: 421-430.
- Brzustowicz, L. M. (1996), "Looking for language genes: lessons from complex disorder studies", in M. Rice y N. J. Mahwah (eds.), *Towards a Genetics of Language*. New Jersey: Erlbaum Associates, pp. 3-25.
- 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.
- Comings, D. E., Wu, S., Chiu, C., Muhleman, D. y Sverd, J. (1996), "Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders", *Psychiatry Res.* 63: 25-32.
- Crain, S. (1991), "Language acquisition in the absence of experience", *Behav. Brain Sci.* 14: 597-650.
- Dehaene-Lambertz, G. y Houston, D. (1998), "Faster orientation latency toward native language in two-month-old infants", *Lang. Speech* 41: 21-43
- Dronkers, N. F., Redfern, B. B. y Knight, R. T. (2000), "The neural architecture of language disorders", in M. S. Gazzaniga (ed.), *The New Cognitive Neurosciences*. Cambridge: MIT Press, pp. 949-961.

- Felsenfeld, S. y Plomin, R. (1997), "Epidemiological and offspring analyses of developmental speech disorders using data from the Colorado Adoption Project", *J. Speech Lang. Hear. Res.* 40: 778-791.
- Fisher, S. E. (2006), "Tangled webs: tracing the connections between genes and cognition", *Cognition* 101: 270-297.
- Fisher, S. E. y Francks, C. (2006), "Genes, cognition and dyslexia: learning to read the genome", *Trends Cogn. Sci.* 10: 250-257.
- Fisher, S. E., Lai, C. S. y Monaco, A. P. (2003), "Deciphering the genetic basis of speech and language disorders", *Annu. Rev. Neurosci.* 26: 57-80.
- Fodor, J. A. (1983), *The Modularity of Mind. An Essay on Faculty Psychology*. Cambridge: MIT Press.
- Folstein, S. E. y Mankoski, R. E. (2000), "Chromosome 7q: where autism meets language disorder?", *Am. J. Hum. Genet.* 67: 278-281.
- Frangiskakis, J. M., Ewart, A. K., Morris, C. A., Mervis, C. B., Bertrand, J., Robinson, B. F., Klein, B. P., Ensing, G. J., Everett, L. A., Green, E. D., Proschel, C., Gutowski, N. J., Noble, M., Atkinson, D. L., Odelberg, S. J. y Keating, M. T. (1996), "LIM-kinase1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition", *Cell* 86: 59-69.
- Goldin-Meadow, S. y Mylander, C. (1990), "Beyond the input given: the child's role in the acquisition of language", *J. Child Lang.* 17: 527-563.
- Gopnik, M. (1990), "Feature-blind grammar and dysphasia", *Nature* 344: 715.
- Gopnik, M. y Crago, M. B. (1991), "Familial aggregation of a developmental language disorder", *Cognition* 39: 1-50.
- 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.
- Grant, S. G., Marshall, M. C., Page, K. L., Cumiskey, M. A. y Armstrong, J. D. (2005), "Synapse proteomics of multiprotein complexes: en route from genes to nervous system diseases", *Hum. Mol. Genet.* 14: R225-R234
- Graybiel, A. M. (1995), "Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia", *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 733-741.
- Grodzinsky, Y. (2000), "The neurology of syntax: Language use without Broca's area", *Behav. Brain Sci.* 23: 1-71.
- 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: 1569-1579.
- 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: 8939-8944.
- Howard, D. y Franklin, S. (1988), *Missing the Meaning: A Cognitive Neuropsychological Study of Processing of Words by an Aphasic Patient*. Cambridge: MIT Press.
- Jablonska, E. y Lamb, M. J. (2005), *Evolution in Four Dimensions. Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life*. Cambridge: MIT Press.
- Joanisse, M. y Seidenberg, M. (1998), "Specific language impairment: a deficit in grammar or processing?", *Trends Cogn. Sci.* 2: 240-247.
- Kaan, E. y Swaab, T. Y. (2002), "The brain circuitry of syntactic comprehension", *Trends Cogn. Sci.* 6: 350-356.

- Karmiloff-Smith, A. (1998), "Development itself is the key to understanding developmental disorders", *Trends Cogn. Sci.* 2: 389-398.
- Kaufmann, W. E. y Worley, P. F. (1999), "Neural activity and immediate early gene expression in the cerebral cortex", *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 5: 41-50.
- Kosik, K. S. (2003), "Beyond phrenology, at last", *Nat. Rev. Neurosci.* 4: 234-239.
- Kurosawa, H., Goi, K., Inukai, T., Inaba, T., Chang, K.-S., Shinjyo, T., Rakestraw, K. M., Naeve, C. W. y Look, A. T. (1999), "Two candidate downstream target genes for E2A-HLF", *Blood* 93: 321-332.
- Kwasnicka-Crawford, D. A., Carson, A. R., Roberts, W., Summers, A. M., Rehnsstrom, K., Jarvela, I. y Scherer, S. W. (2005), "Characterization of a novel cation transporter ATPase gene (ATP13A4) interrupted by 3q25-q29 inversion in an individual with language delay", *Genomics.* 86: 182-194.
- Lai, C. S., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F., y Monaco, A. P. (2001), "A novel forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder", *Nature* 413: 519-523.
- 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.
- Landau, B. y Jackendoff, R. (1993), "What" and "where" in spatial language and spatial cognition", *Behav. Brain Sci.* 16: 217-265.
- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Pauls, D. y Mallet, J. (1998), "Psychiatric genetics: search for phenotypes", *Trends Neurosci.* 21: 102-105.
- Lefebvre, C. (1998), *Creole Genesis and the Acquisition of Grammar*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Leonard, L. B. (1991), "Specific language impairment as a clinical category", *Lang. Speech Hear. Serv. Schools* 22: 66-68.
- Leonard, L. B. (2002), *Children with Specific Language Impairment*. Boston: MIT Press.
- Lichtenberger, L. y Bellugi, U. (1998), "The intersection of spatial cognition and language in Williams Syndrome", *Soc. Cognit. Neurosci. Abstr.* 80: 68.
- Lieberman, P. (2002), "On the nature and evolution of the neural bases of human language", *Am. J. Phys. Anthropol.* 45: 36-62.
- Liégeois F, Baldeweg T, Connelly A, Gadian DG, Mishkin M. y Vargha-Khadem, F. (2003), "Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation", *Nat. Neurosci.* 6:1230-1237.
- Locke, J. L. (1983), *Phonological Acquisition and Change*. New York: Academic Press.
- Londin, E. R., Meng, H. y Gruen, J. R. (2003), "A transcription map of the 6p22.3 reading disability locus identifying candidate genes", *BMC Genomics* 4: 25.
- Longa, V. y Lorenzo, G. (in press), "What about a (really) minimalist theory of language acquisition?", *Linguistics*.
- Ludlow, C. L. y Dooman, A. G. (1992), "Genetic aspects of idiopathic speech and language disorders", *Otolaryngol. Clin. North Am.* 25: 979-994.
- Marcus, G. F. (2001), *The Algebraic Mind: Integrating Connectionism and Cognitive Science*. Cambridge: MIT Press.
- 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.

- Marcus, G. F. y Fisher, S. E. (2003), "FOXP2 in focus: what can genes tell us about speech and language?", *Trends Cogn. Sci.* 7: 257-262.
- Markson, L. y Bloom, P. (1997), "Evidence against a dedicated system for word learning in children", *Nature* 385: 813-815.
- Marsden, C. D. y Obeso, J. A. (1994), "The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease", *Brain* 117: 877-897.
- Martin, R. C. (2003), "Language processing: functional organization and neuroanatomical basis", *Annu. Rev. Psychol.* 54: 55-89.
- Mattay, V. y Goldberg, T. E. (2004), "Imaging genetic influences in human brain function", *Curr. Opin. Neurobiol.* 14: 239-247.
- Meng, H., Smith, S. D., Hager, K., Held, M., Liu, J., Olson, R. K., Pennington, B. F., DeFries, J. C., Gelernter, J., O'Reilly-Pol, T., Somlo, S., Skudlarski, P., Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A., Marchione, K., Wang, Y., Paramasivam, M., LoTurco, J. J., Page, G. P. y Gruen, J. R. (2005), "DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain", *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 102: 17053-17058.
- Merzenich, M. M., Jenkins, W. M., Johnston, P., Schreiner, C., Miller, S. L., y Tallal, P. (1996), "Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training", *Science* 271: 76-80.
- Mohr, J. P., Pessin, M. S., Finkelman, S., Funkenstein, H. H., Duncan, G. W. y Davis, K. R. (1978), "Broca aphasia: pathologic and clinical", *Neurology* 28: 311-24.
- Monchi, O., Petrides, P., Petre, V., Worsley, K. y Dagher, A. (2001), "Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging", *J. Neurosci.* 21: 7733-7741.
- Nazzi, T., Bertoncini, J. y Mehler, J. (1998), "Language discrimination by newborns: toward an understanding of the role of rhythm", *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 24: 756-766.
- Neils, J. y Aram, D. M. (1986), "Family history of children with developmental language disorders", *Percept. Motor. Skill.* 63: 655-58.
- Newbury, D. F., Bonora, E., Lamb, J. A., Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Baird, G., Jannoun, L., Slonims, V., Stott, C. M., Merricks, M. J., Bolton, P. F., Bailey, A. J., Monaco, A. P. e International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (2002), "FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment", *Am. J. Hum. Genet.* 70: 1318-1327.
- Newbury, D. F., Bishop, D. V. y Monaco, A. P. (2005), "Genetic influences on language impairment and phonological short-term memory", *Trends Cogn. Sci.* 9: 528-534.
- Newmeyer, F. J. (1997), "Genetic dysphasia and linguistic theory", *J. Neurolinguistics* 10: 47-73.
- 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 CF. (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", in V. W. Berninger (ed.), *The Varieties of*

- Orthographic Knowledge, I: Theoretical and Developmental Issues*. Dordrecht: Kluwer, pp. 27-71.
- Oyama, S. (2000), *The Ontogeny of Information. Developmental Systems and Evolution*. Durham: Duke University Press.
- 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: 1659-1666.
- Plomin, R., Owen, M. J. y McGuffin, P. (1994), "The genetic basis of complex human behaviors", *Science* 264: 1733-1739.
- Pocklington, A. J., Cumiskey, M., Armstrong, J. D. y Grant, S. G. (2006), "The proteomes of neurotransmitter receptor complexes form modular networks with distributed functionality underlying plasticity and behaviour", *Mol. Syst. Biol.* 2: 2006.0023
- 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.
- Pullum, G. K. y Scholz, B. C. (2002), "Empirical assessment of stimulus poverty arguments", *The Linguistic Review* 19: 9-50.
- 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.
- Rapin, I. y Allen, D. A. (1983), "Developmental language disorders: Nosologic considerations", in U. Kirk (ed.), *Neuropsychology of Language, Reading and Spelling*. New York: Academic Press, pp. 155-184.
- Roll, P., Rudolf, G., Pereira, S., Royer, B., Scheffer, I. E., Massacrier, A., Valenti, M. P., Roeckel-Trevisiol, N., Jamali, S., Beclin, C., Seegmuller, C., Metz-Lutz, M. N., Lemainque, A., Delepine, M., Caloustian, C., de Saint Martin, A., Bruneau, N., Depetris, D., Mattei, M. G., Flori, E., Robaglia-Schlupp, A., Levy, N., Neubauer, B. A., Ravid, R., Marescaux, C., Berkovic, S. F., Hirsch, E., Lathrop, M., Cau, P. y Szepetowski, P. (2006), "SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition", *Hum. Mol. Genet.* 15: 1195-1207.
- Rutter, M. y Mawhood, L. (1991), "The long-term psychosocial sequelae of specific developmental disorders of speech and language", in M. Rutter y P. Casaer (eds.), *Biological Risk Factors For Psychosocial Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 233-259.
- Scerif, G. y Karmiloff-Smith, A. (2005), "The dawn of cognitive genetics? Crucial developmental and caveats", *Trends Cogn. Sci.* 9: 126-135.
- 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.
- Schwartz, M. F., Linebarger, M. C., Saffran, E. M. y Pate, D. C. (1987), "Syntactic transparency and sentence interpretation in aphasia", *Lang. Cogn. Process.* 2: 85-113.

- Selnes, O. A., Knopman, D. S., Niccum, N., Rubens, A. B. y Larson, D. (1983), "Computed tomographic scan correlates of auditory comprehension deficits in aphasia: a prospective recovery study", *Ann. Neurol.* 13: 558-566.
- Shapiro, L. P., Gordon, B., Hack, N., y Killackey, J. (1993), "Verb-argument structure processing in complex sentences in Broca's and Wernicke's aphasia", *Brain Lang.* 45: 423-447.
- Shaywitz, S. E. (1998), "Dyslexia", *N. Engl. J. Med.* 338: 307-312.
- 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., 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: 2636-2641.
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski, P., Constable, R. T., Marchione, K. E., Fletcher, J. M., Lyon, G. R. y Gore, J. C. (2002), "Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia", *Biol. Psychiatry* 52: 101-110.
- Shriberg, L. D. y Austin, D. (1998), "Comorbidity of speech-language disorder: Implications for a phenotype marker for speech delay", in R. Paul (ed.), *Exploring the Speech/Language Connection*. 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: 1461-1481.
- Shu, W., Yang, H., Zhang, L., Lu, M. M. y Morrisey, E. E. (2001), "Characterization of a new subfamily of wingedhelix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors", *J. Biol. Chem.* 276: 27488-27497.
- Smith, N. (2002), *Language, Bananas, and Bonobos: Linguistic Problems, Puzzles, and Polemics*. Oxford: Oxford University Press.
- Smith, S. D., Gilger, J. W. y Pennington, B. F. (1996), "Dyslexia and other specific learning disorders", in D. L. Rimoin, J. M. Connor y R. E. Pyeritz (eds.), *Principles and Practice of Medical Genetics*. New York: Churchill Livingstone, pp. 1767-1789.
- 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, C. M., Millard, C., Kluge, A., Miscimarra, L. E., Cartier, K. C., Freebairn, L. A., Hansen, A. J., Shriberg, L. D., Taylor, H. G., Lewis, B. A. e Iyengar, S. K. (2006), "Speech sound disorder influenced by a locus in 15q14 region", *Behav. Genet.* 36: 858-868.
- Stromswold, K. (1998), "Genetics of spoken language disorders", *Hum. Biol.* 70: 293-320.
- Sundaresan, V., Roberts, I., Bateman, A., Bankier, A., Sheppard, M., Hobbs, C., Xiong, J., Minna, J., Latif, F., Lerman, M. y Rabbitts, P. (1998), "The *DUTT1* gene, a novel NCAM family member is expressed in developing murine neural tissues and has an unusually broad pattern of expression", *Mol. Cell. Neurosci.* 11: 29-35.

- Tager-Flusberg, H. (2006), "Defining language phenotypes in autism", *Clin. Neurosci. Res.* 6: 219-224.
- Tager-Flusberg, H. y Joseph, R. M. (2003), "Identifying neurocognitive phenotypes in autism", *Philos. Trans. R. Soc. B* 358: 303-314.
- Taipale, M., Kaminen, N., Nopola-Hemmi, J., Haltia, T., Myllyluoma, B., Lyytinen, H., Muller, K., Kaaranen, M., Lindsberg, P. J., Hannula-Jouppi, K. y Kere, J. (2003), "A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 11553-11558.
- Tallal, P., Townsend, J., Curtiss, S. y Wulfeck, B. (1991a), "Phenotypic profiles of language-impaired children based on genetic/family history", *Brain Lang.* 41:81-95.
- Tallal, P., Sainburg, R. y Jernigan, T. (1991b), "The neuropathology of developmental dysphasia: Behavioral, morphological, and physiological evidence for a pervasive temporal processing disorder", *Read. Writ.* 3: 363-377.
- Tallal, P., Miller, S. L., Bedi, G., Byma, G., Wang, X., Nagarajan, S. S., Schreiner, C., Jenkins, W. M. y Merzenich, M. M. (1996), "Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech", *Science* 271: 81-83.
- 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: 13907-13912.
- Temple, E., Deutsch, G. K., Poldrack, R. A., Miller, S. L., Tallal, P., Merzenich, M. M. y Gabrieli, J. D. E. (2003), "Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: evidence from functional MRI", *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 2860-2865.
- Tomblin, J. B. (1989), "Familial concentration of developmental language impairment", *J. Speech Hear. Disord.* 54: 287-295.
- Tomblin, J. B. y Buckwalter, P. R. (1998), "Heritability of poor language achievement among twins", *J. Speech Lang. Hear. Res.* 41: 188-199.
- Van den Eynde, B. J., Gaugler, B., Probst-Kepper, M., Michaux, L., Devuyst, O., Lorge, F., Weynants, P. y Boon, T. (1999), "A new antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human kidney tumour results from reverse strand transcription", *J. Exp. Med.* 190: 1793-1800.
- Van der Lely, H., Rosen, S. y McClelland, A. (1998), "Evidence for a grammar-specific deficit in children", *Curr. Biol.* 8: 1253-1258.
- Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Alcock, K. J., Fletcher, P. y Passingham, R. E. (1995), "Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92: 930-933.
- Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Price, C. J., Ashburner, J., Alcock, K. J., Connelly, A., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Pembrey, M. E., Mishkin, M., Gadian, D. G. y Passingham, R. E. (1998), "Neural basis of an inherited speech and language disorder", *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 95: 12695-12700.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Copp, A. y Mishkin, M. (2005), "FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language", *Nat. Rev. Neurosci.* 6: 131-138.
- Wassink, T. H., Piven, J., Vieland, V. J., Huang, J., Swiderski, R. E., Pietila, J., Braun, T., Beck, G., Folstein, S. E., Haines, J. L. y Sheffield, V. C. (2001), "Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene", *Am. J. Med. Genet.* 105: 406-413.

- Watkins, K. E., Dronkers, N. F. y Vargha-Khadem, F. (2002a), "Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia", *Brain* 125: 452-64.
- Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R. E., Connelly, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., Miskin, M. y Gadian, D. G. (2002b), "MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities", *Brain* 125: 465- 478.
- Werker, J. F. y Tees, R. C. (1984), "Cross-language speech perception: evidence for perceptual reorganisation during the first year of life", *Infant Behav. Dev.* 7: 49-63.
- Ziff, E. B. (1997), "Enlightening the postsynaptic density", *Neuron* 19: 1163-1174.