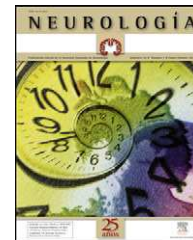


NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Aspectos problemáticos del análisis genético de los trastornos específicos del lenguaje: *FOXP2* como paradigma

A. Benítez-Burraco

Departamento de Filología Española y sus Didácticas, Área de Lengua Española, Facultad de Humanidades, Universidad de Huelva, Huelva, España

Recibido el 23 de diciembre de 2010; aceptado el 5 de abril de 2011

Accesible en línea el 8 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Correlaciones genotipo-fenotipo;
Etiología;
FOXP2;
Genes;
Ontogenia;
Trastornos del lenguaje

Resumen

Introducción: El análisis genético de los trastornos específicos del lenguaje resulta del máximo interés, tanto para la práctica clínica como para la teoría lingüística. No obstante, un resultado casi universal de dicho análisis es que no parece existir una relación unívoca y obligada entre la mutación de determinados genes y la aparición de patologías concretas al término del desarrollo, ni por consiguiente, una relación causal directa entre el genotipo y el fenotipo.

Objetivos: El presente trabajo se plantea evaluar esta clase de evidencias (utilizando como modelo, allí donde resulte ilustrativo, el gen *FOXP2*, considerado habitualmente como el «gen del lenguaje» por excelencia), proponer posibles causas que expliquen su recurrencia y discutir si tales explicaciones contribuyen realmente a esclarecer la genuina etiología de estos trastornos.

Resultados: La clave para entender el intrincado (y a primera vista desconcertante) escenario resultante del análisis genético de los trastornos específicos del lenguaje radica en atender al verdadero papel que desempeñan los genes durante la ontogenia y, especialmente, al modo en que se regulan los procesos de desarrollo: lejos de erigirse en los agentes causales directos responsables en exclusividad de la aparición de los fenotipos, los genes constituyen uno más de los múltiples factores implicados.

Conclusiones: La asunción de la complejidad de dicho papel, así como la conveniencia de considerar modelos alternativos del desarrollo, menos centrados en los genes (por paradójico que pueda parecer), permite explicar satisfactoriamente el modo en que las alteraciones génicas contribuyen a la aparición de este tipo de trastornos de la cognición.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Correos electrónicos: antonio.benitez@dfesp.uhu.es, abenitez@us.es

KEYWORDS

Aetiology;
FOXP2;
 Genes;
 Genotype-phenotype
 relationships;
 Language disorders;
 Ontogeny

Problematic aspects of the genetic analysis of the specific disorders of the language: *FOXP2* as paradigm

Abstract

Introduction: Genetic analysis of specific language disorders is of major interest for both clinical research and linguistic theory. However, the results of this analysis almost always do not show any univocal and compulsory relationships between particular gene mutations and particular disorders or a casual link between the genotype and the phenotype.

Objectives: This paper will review this type of evidence (referring to the «language gene» *FOXP2* as a leading example, where possible), try to suggest plausible reasons for such a perplexing output, and ultimately discuss if such reasons really explain the genuine aetiology of these conditions.

Results: The key to disentangle and understand the puzzling scenario emerging from the genetic analysis of specific language disorders is to pay attention to the actual role played by genes during ontogeny and, in particular, to the way in which developmental processes are actually regulated: genes are not direct causal agents regarding the emergence of impaired or wild phenotypes, but just one among the diverse types of regulatory factors involved.

Conclusions: When such a complex role as well as development models less focused on the genes are considered, the way in which genetic mutations really contribute to the emergence of these cognitive disorders is quite satisfactorily explained.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La posibilidad de identificar y determinar la naturaleza estructural y funcional de genes relacionados con el lenguaje (es decir, de genes cuyos productos desempeñarían presumiblemente un papel relevante en la regulación del desarrollo y el funcionamiento de los centros neuronales que intervienen en el procesamiento de estímulos lingüísticos) resulta del máximo interés por dos razones fundamentales. Por una parte, porque podría servir para corroborar determinadas hipótesis surgidas en el campo de la Lingüística que sostienen que la competencia gramatical adquirida por el individuo al término de su desarrollo (esto es, el conocimiento que alcanza acerca de su propia lengua) no podría explicarse únicamente como el resultado de un proceso de aprendizaje de carácter inductivo a partir de los datos que integran el *input* lingüístico al que se ve expuesto^{1,2}. De hecho, y siguiendo al propio Chomsky¹, quienes defienden este tipo de hipótesis innatistas han llegado a postular la existencia de un genotipo lingüístico que consistiría en toda aquella información no derivable de la experiencia que es imprescindible para la adquisición del lenguaje, en esencia, la necesaria para la construcción de la Gramática Universal³. Así, el lenguaje se adquiriría porque el *input* lingüístico promovería la aparición del fenotipo que representa la competencia a partir de dicho genotipo³. Por otro lado, la existencia de numerosos trastornos del lenguaje que poseen un carácter hereditario⁴⁻⁶ parece sugerir que el esclarecimiento de su genuina etiología pasa necesariamente por la identificación y la caracterización de las mutaciones que han debido afectar presumiblemente a alguno de los genes que integran dicho genotipo. A este respecto, una hipótesis de trabajo habitual en el área es que la presencia en determinados sujetos de un patrón de actuación lingüística anómalo de carácter hereditario debe ser el resultado de la mutación de genes específicos que, afectando a un determinado

componente de la competencia, deja inalteradas las restantes capacidades cognitivas (algunas de las cuales estarán implicadas en la actuación). En último término, ello será posible porque la mutación de dichos genes da lugar a alteraciones estructurales y/o funcionales en áreas cerebrales implicadas en el procesamiento del lenguaje.

En los últimos años se han identificado y caracterizado clínicamente diversos síndromes, afecciones, trastornos o enfermedades de carácter hereditario en las que sólo el lenguaje parece estar afectado. Entre otros cabe mencionar el trastorno específico del lenguaje (en adelante, TEL) (OMIM 602081), la dislexia (OMIM 127700), el trastorno de los sonidos del habla (en adelante, SSD) (OMIM 608445) y posiblemente algunos trastornos adicionales de prevalencia mucho menor, entre los que podrían encontrarse el síndrome de Landau-Kleffner (OMIM 245570), la epilepsia rolándica (o silviana) con dispraxia verbal (OMIM 601085) o el síndrome de la delección del fragmento 22q13.3 (OMIM 606232). Asimismo, se han identificado diversos genes que cabe considerar como candidatos o como factores de riesgo para su aparición, así como distintos *loci* (esto es, lugares físicos en el cromosoma) ligados o asociados a dichos trastornos⁴⁻⁶. Sin embargo, y por paradójico que pudiera resultar en una primera instancia, lo cierto es que el análisis genético de este tipo de trastornos no ha contribuido necesariamente a necesariamente su genuina etiología, toda vez que parece sugerir que las relaciones existentes entre el genotipo y el fenotipo no son tan directas como cabría imaginar.

En el presente trabajo se discuten algunas de las evidencias en este sentido, ilustrándolas fundamentalmente con datos derivados del análisis del gen *FOXP2*, considerado habitualmente como uno de los factores causales del trastorno específico del lenguaje y al mismo tiempo como «el gen del lenguaje» por excelencia⁷⁻¹². A la luz se dichas

evidencias, se discutirá la necesidad de reexaminar las relaciones existentes entre el genotipo y el fenotipo si se quiere entender el verdadero papel que desempeñan los genes en la aparición de estos trastornos del neurodesarrollo, lo que obligará, en último término, a abandonar concepciones excesivamente gen-céntricas de la ontogenia cerebral.

Desarrollo

Algunos resultados aparentemente problemáticos del análisis genético de los trastornos específicos del lenguaje: *FOXP2* como paradigma

El escenario resultante del análisis de los genes ligados o asociados a los diversos trastornos específicos del lenguaje resulta particularmente intrigante:

- En general, el grado de afectación de los individuos que presentan una misma variante anómala de cualquiera de estos genes candidato es diverso (*penetrancia variable*), sucediendo en ocasiones que el trastorno no llega a manifestarse (*penetrancia nula*) o lo hace de manera muy leve (*penetrancia reducida*). Así, los individuos que portan la mutación R553H del gen *FOXP2* (la primera en ser identificada) presentan síntomas hasta cierto punto diferentes^{13,14}, mientras que recientemente se ha descrito una mutación por completo asintomática (T1591C) en determinados miembros de un mismo linaje¹⁵.
- Habitualmente se observa que diferentes mutaciones de un mismo gen originan fenotipos (ligeramente) distintos, que en ocasiones son susceptibles de caracterizarse clínicamente como trastornos diferentes, los cuales pueden ser específicamente lingüísticos, pero también revestir un carácter cognitivo general, afectando simultáneamente al lenguaje y a otras capacidades cognitivas (en otras circunstancias se observa sencillamente que un mismo *locus* está ligado o asociado a fenotipos o trastornos diferentes). Así, en el caso particular de *FOXP2*, el trastorno asociado a la mayor parte de las diferentes mutaciones puntuales descritas hasta el momento (y a la mayoría de los eventos de translocación cromosómica que afectan a la secuencia del gen) se ha descrito como una dispraxia orofacial ligada al desarrollo, o bien como una disartria espástica, aunque su categorización clínica precisa y la naturaleza exacta del déficit subyacente (¿un trastorno del habla?; ¿un trastorno del lenguaje?; ¿un trastorno cognitivo general que incluye déficits lingüísticos?; ¿un trastorno motor que afecta al lenguaje?) sigue siendo objeto de controversia^{9,13,14,16}. En todo caso, la última de las mutaciones en ser identificada (T1591C) da lugar a un fenotipo sustancialmente diferente y más complejo, que incluye episodios epilépticos focalizados, un déficit cognitivo y diversos déficits lingüísticos¹⁵. En último extremo, determinados polimorfismos del gen se han asociado con trastornos cognitivos netamente distintos, como la esquizofrenia¹⁷ o la demencia lobular frontotemporal¹⁸, aunque sin llegar a considerarlos factores causales o de riesgo en su aparición. Parece evidente que diferentes mutaciones de *FOXP2* dan lugar a procesos de desarrollo ligeramente distintos de las áreas cerebrales en las que se expresa el gen, y que las alteraciones neurológicas resultantes de dichas mutaciones pueden condicionar la intensidad y/o el modo con que se manifiestan clínicamente multitud de trastornos cognitivos, plausiblemente a través de su efecto sobre sus endofenotipos de carácter lingüístico, como pone paradigmáticamente de manifiesto el efecto modulador que los polimorfismos rs1456031 TT y rs17137124 TT ejercen en la presentación de la demencia lobular frontotemporal merced a su influencia sobre la fluidez verbal¹⁸. Y todo ello dejando al margen la circunstancia de que dichas áreas difícilmente pueden considerarse como dedicadas exclusivamente al procesamiento de estímulos de carácter lingüístico, como también el hecho de que su alteración, causada por la mutación de otros genes diferentes, suele dar lugar a déficits y trastornos de distinta naturaleza, incluidos los de índole no lingüística. Así, la patología primaria asociada a la mutación del gen *FOXP2* parece localizarse en los ganglios basales^{14,19}, cuyas funciones, de índole motora y cognitiva, trascienden, sin embargo, las relacionadas específicamente con el lenguaje^{20,21}. Al mismo tiempo, la disfunción de esta estructura subcortical, debida a la mutación de otros genes distintos de *FOXP2*, origina patologías, no exclusivamente lingüísticas, como la enfermedad de Huntington²², la enfermedad de Parkinson^{20,23}, la 3- α -metilglutaconicaciduria²⁴, la glutaricacidemia de tipo²⁵ o la parálisis supranuclear progresiva^{26,27}.
- Por otro lado, conviene tener presente que los productos codificados por buena parte de los genes cuya mutación da lugar a trastornos de esta índole no actúan de forma aislada, sino que para ser funcionales deben integrarse en complejos de carácter multiproteínico. En el caso concreto de la proteína *FOXP2*, la especificidad de su unión al ADN (en términos temporales y/o tisulares) parece venir condicionada y/o facilitada por su interacción con otras moléculas de *FOXP2* (homodimerización), pero también merced a la formación de heterodímeros con *FOXP1* o *FOXP4*, y a su unión con el co-represor transcripcional CtBP1^{28,29}. Significativamente, la mutación de los genes que codifican estas proteínas parece dar lugar también a alteraciones del lenguaje y del habla, como ejemplifica el caso de *FOXP1*³⁰⁻³². No obstante, y como también pone de manifiesto lo que sucede con este gen, los déficits observados a este nivel no recapitulan con exactitud los asociados a la mutación del gen *FOXP2* (así, en la mayoría de los casos la mutación de *FOXP1* no causa una dispraxia verbal^{30,33}), mientras que es frecuente la aparición simultánea de trastornos cognitivos de diversa índole (así, la mutación de *FOXP1* se ha asociado con un retraso mental³² y con el autismo³¹).
- Es preciso tener en cuenta, asimismo, que los productos codificados por la mayor parte de estos genes actúan habitualmente integrados en complejas redes reguladoras⁵. Sucede, sin embargo, que la mutación de algunas de las dianas de estos genes no origina un fenotipo semejante al causado por la mutación del gen regulador, sino que puede dar lugar a síntomas susceptibles de ser caracterizados clínicamente como indicativos de la existencia de un trastorno diferente. Es probablemente a este nivel, y en relación con la red reguladora de la que forma parte específicamente *FOXP2*, donde se están

produciendo actualmente los avances más significativos en la caracterización de las bases genéticas del lenguaje. La reciente dilucidación de una fracción de los componentes que integran dicha red no ha hecho sino confirmar el importante papel que desempeña el gen en la modulación del desarrollo de los centros cerebrales implicados en el procesamiento lingüístico³⁴⁻³⁶. Una de las dianas de *FOXP2* es *CNTNAP2*, que codifica una proteína de la familia de las neurexinas que parece intervenir en la regulación de la sinaptogénesis³⁷, participando específicamente en el establecimiento del patrón de interconexión privativo del lóbulo frontal³⁸. No obstante, el gen aparece mutado en individuos afectados por diversos trastornos neurológicos, incluido el TEL³⁹, diferentes variantes de retrasos o trastornos lingüísticos^{40,41} o el autismo^{42,43}. Otra de las dianas de *FOXP2* ha resultado ser *SRPX2*, que codifica una proteína con tres motivos «sushi» consenso y un motivo HYR, la cual podría estar implicada en la maduración perinatal y posnatal de determinados circuitos del córtex cerebral (incluidos los que intervienen en el control del habla), teniendo en cuenta el papel que desempeña en la regulación de la migración y la adhesión celulares^{44,45}. El gen *SRPX2* se venía considerando el candidato principal para una variante de epilepsia rolándica (o silviana) con dispraxia verbal similar a la descrita por Scheffer et al⁴⁶, aunque ligada al cromosoma X, la cual se caracteriza, entre otros síntomas, por la presencia de una apraxia oromotora y dificultades leves para la comprensión de determinadas estructuras lingüísticas⁴⁴. Sin embargo, la mutación del gen parece ser la causante, asimismo, de una variante de polimicrogiria perisilviana bilateral⁴⁴, un trastorno entre cuyos síntomas distintivos se encuentran la disartria (o en ciertos casos la ausencia de lenguaje hablado), así como un leve retraso mental⁴⁷. Se ha sugerido que la epilepsia rolándica (o silviana) con dispraxia verbal, y en general, las epilepsias infantiles benignas con picos centrotemporales (o epilepsias rolándicas), podrían representar el extremo de un continuo fenotípico del que también formaría parte el denominado síndrome de descargas continuas en pico y onda durante la fase de sueño lento (CSWS)⁴⁴, y cuyo otro extremo correspondería al síndrome de Landau-Kleffner⁴⁶. El endofenotipo más característico de todos estos trastornos, a saber, el denominado CTS (picos centrotemporales nítidos focales difásicos) se ha asociado con el gen *ELP4*⁴⁸. Este gen codifica uno de los componentes del denominado complejo elongador, un complejo multiproteínico con actividad histona acetilasa implicado en la transcripción del ARN y la modificación de los ARNt, cuya disfunción se ha correlacionado con una alteración de la movilidad y la migración celulares, que afectaría, en particular, a determinadas poblaciones neuronales durante el desarrollo del córtex cerebral⁴⁹. Significativamente, el *locus* correspondiente al gen *ELP4* se ha relacionado, asimismo, con el SSD⁵⁰, lo que sugiere que la comorbilidad observada entre determinadas formas de epilepsia rolándica y el SSD podría deberse a un efecto pleiotrópico de este gen. Por lo demás, una vez segregada, la proteína *SRPX2* interactúa con diversas proteínas, en particular, con *PLAUR*, que codifica el receptor del activador del plasminógeno⁵¹. Sucede que tanto *SRPX2* como *PLAUR* son dianas de *FOXP2*¹⁵, con la particularidad de

que la variante R553H del gen es incapaz *in vitro* de reprimir la expresión de ambos genes¹⁵. En resumen, distintos genes que parecen formar parte de una misma red reguladora (probablemente *FOXP2*, *CNTNAP2*, *SRPX2*, *PLAUR* y *ELP4*) se encuentran relacionados con trastornos sustancialmente diferentes en términos clínicos (posiblemente TEL, SSD, autismo, dispraxia, apraxia, epilepsias rolándicas, CSWS y síndrome de Landau-Kleffner), dando lugar su mutación a síntomas y endofenotipos diversos, tanto lingüísticos como no lingüísticos (déficits lingüísticos, déficits cognitivos, déficits oromotores, CTS).

- Adicionalmente, para cada uno de los trastornos específicos del lenguaje se han propuesto diversos genes candidato y múltiples genes que cabe considerar como factores de riesgo para su aparición, en esencia, porque la identidad de dichos genes difiere (hasta cierto punto) de una población a otra y/o dependiendo del subtipo de que se trate. Así, el TEL puede estar causado por la mutación del gen *FOXP2* (aunque esta etiología es objeto de controversia, puesto que su caracterización como un trastorno sensorimotor^{14,16} sería incompatible con los criterios diagnósticos de esta patología^{52,53}), si bien se describe mejor como el resultado del efecto acumulativo de diversos genes de menor importancia⁵⁴. Hasta el momento se han identificado distintos QTL ligados o asociados al TEL^{55,56} y se han propuesto diversos genes candidato para el trastorno. Dejando al margen el caso ya discutido de *CNTNAP2*, existirían otros dos cuyos productos estarían implicados en la regulación del metabolismo del calcio, como son *ATP13A4*, que codifica una ATPasa transportadora de cationes de tipo P₅⁵⁷ y *ATP2C2*, que codifica un transportador implicado en la translocación de iones calcio y manganeso desde el citosol al aparato de Golgi⁵⁸. Un último candidato sería *CMIP*, que codifica un componente del dispositivo molecular de anclaje de la membrana al citoesqueleto celular y que podría intervenir en la regulación de la migración neuronal y/o la formación de los complejos sinápticos⁵⁹. Significativamente, tanto *ATP2C2* como *CMIP* se han asociado con el componente fonológico de la memoria de trabajo a corto plazo⁶⁰, que constituye uno de los endofenotipos característicos (y probablemente el déficit nuclear) no sólo del TEL⁶¹, sino también de la dislexia⁶² y el SSD⁶³. Aunque hasta el momento no ha sido posible relacionar ninguno de estos genes con la red reguladora de la que forma parte *FOXP2*, se sabe que *CMIP* se une *in vitro* a *FLNA*, una fosfoproteína que podría intervenir en la regulación de la migración neuronal durante la embriogénesis⁶⁴ y que está codificada por un gen cuya mutación origina en ciertos casos trastornos del desarrollo que afectan especialmente al lenguaje⁶⁵.
- Finalmente, sucede con frecuencia que existen individuos afectados por cualquiera de estos trastornos en los que la secuencia de los genes candidato es normal (*fenocopia*).

Del genotipo al fenotipo

Los resultados derivados del análisis genético de los trastornos específicos del lenguaje, tal como se caracterizaron en el apartado anterior, parecen sugerir, cuando menos, dos cosas. Por un lado, que para cada trastorno existen necesariamente numerosos genes que cabe considerar como

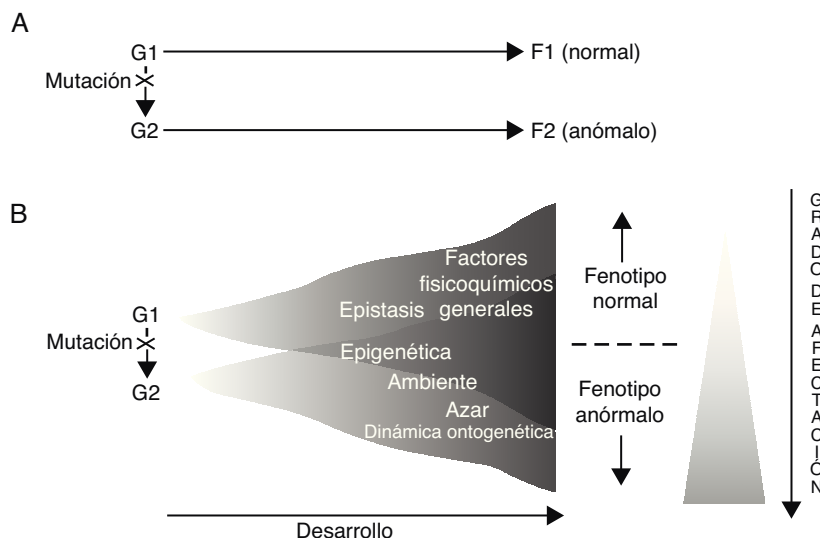


Figura 1 Dos modos alternativos de concebir las relaciones genotipo (G)-fenotipo (F) en relación con los trastornos del lenguaje. Adaptado de Sholtis y Weiss⁷².

factores desencadenantes o de riesgo para su aparición (poligenismo), mientras que simultáneamente cada uno de esos genes desempeñará funciones diferentes en momentos y lugares distintos del organismo durante el desarrollo (pleiotropismo) (así, por ejemplo, durante el desarrollo embrionario *FOXP2* no sólo se expresa en el cerebro, sino que también lo hace en el pulmón, el intestino y el corazón⁶⁶). Por otro lado, que no existe (ni puede existir) una relación causal directa entre el genotipo y el fenotipo, y ello por dos razones fundamentales: en primer lugar, debido a la genuina naturaleza de los genes y al modo en que ejercen su actividad; en segundo lugar, a causa de la intervención de otros muchos elementos de naturaleza no genética en la regulación del desarrollo (fig. 1). En realidad, los genes no constituyen la causa primera de los procesos ontogenéticos (normales o anómalos), sino uno más de entre los múltiples factores involucrados, los cuales actuarán siempre en términos de paridad, en el sentido de que todos serían igualmente indispensables para la consecución del fenotipo final⁶⁷⁻⁶⁹, teniendo en cuenta además que el desarrollo es siempre el resultado de una interacción sinérgica y no meramente aditiva⁷⁰.

Diversas razones parecen justificar lo anterior:

- Para empezar, resultaría erróneo considerar los genes como secuencias de ADN que contienen *per se* la información necesaria y suficiente para la síntesis de una determinada proteína funcional (o de determinados productos bioquímicos, puesto que no todos los genes codifican proteínas⁷¹). Antes bien, la mayoría de los genes es objeto de una modificación postranscripcional, de modo que pueden generarse proteínas alternativas (y funcionalmente diferentes) a partir de un mismo transcrito primario⁷², o incluso de genes diferentes, cuando se forman transcritos quiméricos⁷³. Adicionalmente, para ser funcionales muchas proteínas deben modificarse postraduccionalmente (esto es, una vez sintetizadas) y/o integrarse en complejos multiproteínicos mediante su asociación con otras proteínas diferentes. Pero

además deben actuar en los lugares celulares idóneos, lo que exige su transporte y su translocación merced a diversos mecanismos reguladores del tráfico intracelular de productos. El caso de *FOXP2* resulta, una vez más, especialmente ilustrativo. El gen está sujeto a una maduración alternativa en todas las especies examinadas hasta el momento^{74,75}, de modo que da lugar a distintas isoformas proteínicas que parecen desempeñar diferentes papeles fisiológicos⁷⁶. Por otra parte, y tal como se apuntó en el apartado anterior, la proteína *FOXP2* parece actuar integrada en un complejo multiproteínico del que también formarían parte, cuando mínimo, *FOXP1*, *FOXP4* y *CtBP1*. Finalmente, y puesto que al menos la isoforma principal funciona como un factor transcripcional, la proteína deberá translocarse al núcleo celular para poder desarrollar dicha función, la cual exige además su unión previa a otros factores proteínicos²⁸.

- Adicionalmente, el grado en que un gen concreto contribuye a un determinado proceso biológico durante el desarrollo depende crucialmente del momento, el lugar y la cantidad en que se sintetiza el producto (o productos) que codifica. Diversos mecanismos moleculares, de extrema complejidad (secuencias reguladoras en *cis*, factores transcripcionales y traduccionales de carácter proteínico que actúan en *trans*, ARN no codificadores [ARNnc] que funcionan como reguladores *per se* o confirmando especificidad a los de naturaleza proteínica) modulan con gran precisión (y flexibilidad) tales parámetros, y de ahí también el carácter pleiotrópico de la mayoría de los genes, al que se aludió en el apartado anterior.
- Por otro lado, en la mayor parte de los casos (y especialmente en el de genes reguladores como *FOXP2* [véase arriba]) los productos génicos no actúan de forma aislada. Más allá de su integración, ya discutida, en determinados complejos proteínicos, dichos productos suelen formar parte de complejas redes reguladoras⁷⁷, de ahí también el carácter poligénico de la mayor parte de los rasgos fenotípicos (recordemos que son muchos los genes cuya

mutación afecta al lenguaje, pero muchos también, los genes candidato o de riesgo para cada trastorno concreto). Dentro de este tipo de redes la importancia del papel particular desempeñado por cada uno de los elementos implicados se ve claramente sobrepasada por el efecto conjunto debido al preciso equilibrio que mantienen, en un momento y lugar concretos, la totalidad de los productos codificados por el conjunto de genes implicados, los cuales se disponen generalmente en forma de gradientes o de combinaciones específicas de moléculas señalizadoras, que poseen propiedades fisicoquímicas de especial interés en relación con la regulación de los procesos de desarrollo (véase más adelante). El efecto homeostático ejercido por los restantes componentes de la red y/o la presencia de modificaciones adicionales en otros puntos de la misma vuelve difícilmente predecible (y significativamente variable) el fenotipo asociado a la mutación de un gen particular (recordemos que la mutación de algunas de las dianas de *FOXP2* daba lugar a trastornos cognitivos de naturaleza diferente al asociado a la mutación del propio gen). Consecuentemente, ni siquiera la presencia de una misma proteína en un mismo lugar y en un mismo momento del desarrollo puede ser suficiente para garantizar que el fenotipo a cuya aparición contribuye en un determinado individuo o población sea el mismo en otros individuos o poblaciones diferentes.

- Asimismo, y dado que la célula en la que se expresa un gen no constituye un sistema aislado, dicha expresión se verá sometida al efecto constante de multitud de factores externos, que conciernen, por un lado, a los restantes niveles de complejidad que cabe distinguir en el sustrato neuronal del lenguaje desde el punto de vista neurobiológico (tejidos, circuitos, áreas cerebrales, etc.), pero que en último término proceden del ambiente en que transcurre el desarrollo. Dichos factores, endógenos y exógenos, no sólo modifican el patrón de expresión de los genes a través de rutas transductoras de información que activan cascadas reguladoras integradas por factores transcripcionales y traduccionales, sino que pueden originar en los propios genes modificaciones epigenéticas (esto es, alteraciones heredables de la estructura del ADN debidas a la metilación de ciertas bases o a la modificación de las proteínas responsables de su organización) que afectan también a su expresión. Cada vez más, los factores epigenéticos se consideran un mecanismo generalizado y estratégico de regulación de las funciones cognitivas y el comportamiento⁷⁸. Cada vez más también, parece que lo especialmente relevante en lo concerniente al desarrollo y a la emergencia de cualquier rasgo fenotípico es el estado transcripcional de la célula (esto es, qué ARN y en qué cantidades se hallan presentes, y qué funciones desempeñan)⁷¹. Al margen de la epigénesis, existen otros factores adicionales, también heredables, que regulan el desarrollo de los organismos, especialmente durante las primeras etapas, entre los que cabe destacar los gradientes proteínicos heredados por vía materna⁷⁹.
- Adicionalmente, la existencia de variación somática puede conducir a la aparición de poblaciones celulares genotípicamente diferentes que expresen distintas variantes de un mismo gen (en el escenario más simple,

una versión mutada y la silvestre). La incidencia de este fenómeno, asociado a la actividad de ciertos tipos de transposones, podría ser especialmente relevante durante (y para) el desarrollo del sistema nervioso, condicionando fenómenos tan significativos como la neurogénesis y la función neuronal, y en último término, la plasticidad de las neuronas⁸⁰.

- Por lo demás, diversos factores generales, de carácter fisicoquímico, modulan también de una manera decisiva los procesos de desarrollo, condicionando el itinerario ontogenético de cualquier rasgo fenotípico (entre otros cabe mencionar la viscoelasticidad, la difusión y la oscilación bioquímicas diferenciales, la dinámica de los gradientes de sedimentación y difusión, la excitabilidad mecanoquímica o las dimensiones del propio espacio en que transcurren las reacciones químicas, que actúan en combinación con propiedades básicas de las células, como la polaridad y la adhesión diferencial^{81,82}). Tales factores determinan crucialmente la actuación de los restantes elementos reguladores implicados (proteínas, ARN, hormonas, etc.), llegando a explicar dimensiones básicas de la organización de los tejidos en desarrollo, como la regionalización o la aparición de regularidades morfológicas^{72,83}.
- Finalmente, en todo proceso de desarrollo existe un alto componente estocástico, que remite en último término a la interacción azarosa entre las moléculas implicadas. De ahí, por un lado, que procesos de desarrollo idénticos que transcurran en ambientes equivalentes puedan dar lugar a fenotipos diferentes⁸⁴, mientras que, por otro, el azar desempeñe también un papel crucial en la propia evolución de las relaciones genotipo-fenotipo⁷². La importancia de este tipo de efectos estocásticos se ha demostrado especialmente significativa para el desarrollo del cerebro⁸⁴.

Conclusiones

A la luz de todo lo discutido anteriormente, parece que lo que se ha venido en llamar «la caja negra» del desarrollo⁸⁵ sería lo que explicaría, en último término, que un mismo genotipo pueda dar lugar a fenotipos diferentes (plasticidad fenotípica), pero también que un mismo fenotipo pueda ser el resultado de genotipos distintos (canalización) (fig. 1). Consecuentemente, todo lo anterior debería también permitirnos interpretar el desconcertante escenario resultante del análisis genético de los trastornos (específicos) del lenguaje, contribuyendo de este modo a establecer su genuina etiología.

Así, en un contexto necesariamente pleiotrópico, la mutación de un determinado gen puede afectar al normal desarrollo de dos (o más) estructuras cerebrales diferentes, originando anomalías estructurales y/o funcionales en dos (o más) dispositivos cerebrales distintos, lo que se traducirá en la aparición de dos (o más) déficits de procesamiento diferentes. A su vez, dichos déficits se manifestarán en forma de síntomas diversos a nivel fenotípico, que serán susceptibles de categorizarse clínicamente como correspondientes a dos (o más) trastornos distintos, que en ocasiones serán heterogéneos y en ocasiones, comórbidos. Ahora bien, como

el contexto es simultáneamente poligénico, puede suceder que en determinados casos la mutación de dos (o más) genes funcionalmente relacionados afecte al desarrollo de una misma estructura cerebral, de modo que se originen anomalías estructurales y funcionales semejantes en un mismo dispositivo neuronal y por consiguiente, un único déficit de procesamiento. En este caso, lo que se advertirá a nivel fenotípico será la presencia de síntomas parecidos, susceptibles de categorizarse clínicamente como correspondientes a un único trastorno, que en ocasiones podrá ser heterogéneo. Sin embargo, puede ocurrir también (como sucede precisamente con *FOXP2* y sus dianas) que la mutación de dos (o más) de tales genes funcionalmente relacionados altere el normal desarrollo de dos (o más) estructuras cerebrales diferentes, con lo que las anomalías estructurales y funcionales afectarán en este caso a dos (o más) dispositivos neuronales distintos, dando lugar a dos (o más) déficits de procesamiento diferentes. La consecuencia será que a nivel fenotípico se advertirán síntomas diversos, susceptibles de categorizarse clínicamente como correspondientes a dos (o más) trastornos distintos, que en determinados casos serán heterogéneos y en otros, comórbidos. Finalmente, conviene recordar que la contribución de cada producto disfuncional o afuncional al fenotipo anómalo está siempre condicionada por el efecto sutil ejercido por los restantes genes implicados, así como por los restantes factores moduladores del desarrollo también implicados (epigenéticos, maternos, ontogenéticos, generales, ambientales, etc.). En consecuencia, puede suceder que la mutación de un mismo gen dé lugar, en diferentes individuos o poblaciones, a diversos grados de afectación en lo concerniente a la integridad estructural y funcional de determinadas áreas cerebrales, y por consiguiente, a déficits de procesamiento y perfiles cognitivos variables, y en particular, a síntomas diversos, los cuales serán susceptibles de categorizarse clínicamente como dos (o más) subtipos del mismo trastorno o incluso como dos (o más) trastornos diferentes, que en ocasiones serán comórbidos. Pero por razones semejantes, puede ocurrir igualmente que la mutación de dos (o más) genes diferentes origine, en determinados individuos o poblaciones, anomalías estructurales y funcionales semejantes en una misma (o en diversas) área(s) cerebral(es), y por consiguiente, a déficits de procesamiento semejantes y a un perfil cognitivo similar, y en último término, a síntomas parecidos, susceptibles de categorizarse clínicamente como el mismo trastorno o como subtipos diferentes de un mismo trastorno.

Financiación

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

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chomsky NA. Rules and representations, 34. Oxford: Basil Blackwell; 1980. p. 75–6.
2. Fodor JD, Crowther C. Understanding stimulus poverty arguments. *The Linguistic Review*. 2002;19:105–45.
3. Anderson SR, Lightfoot DW. The human language faculty as an organ. *Annu Rev Physiol*. 1999;62:697–722.
4. Smith SD. Genes, language development, and language disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13:96–105.
5. Benítez-Burraco A. Genes y lenguaje: aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos. Barcelona: Reverté; 2009.
6. Sanjuán J, Tolosa A, Colomer-Revuelta J, Ivorra-Martínez J, Llacer B, Jover M. Factores genéticos en el desarrollo del lenguaje. *Rev Neurol*. 2010;50 Suppl3:S101–106.
7. Benítez-Burraco A. *FOXP2*: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares. *Rev Neurol*. 2005;40:671–82.
8. Benítez-Burraco A. *FOXP2*: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. II. Implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje. *Rev Neurol*. 2005;41:37–44.
9. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. *FOXP2* and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:131–8.
10. Benítez-Burraco A. *FOXP2* y la biología molecular del lenguaje: nuevas evidencias. I. Aspectos fenotípicos y modelos animales. *Rev Neurol*. 2008;46:289–98.
11. Benítez-Burraco A. *FOXP2* y la biología molecular del lenguaje: nuevas evidencias. II. Aspectos moleculares e implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje. *Rev Neurol*. 2008;46:351–9.
12. Fisher SE, Scharff C. *FOXP2* as a molecular window into speech and language. *Trends Genet*. 2009;25:166–77.
13. Vargha-Khadem F, Watkins KE, Alcock KJ, Fletcher P, Passingham RE. Praxis and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:930–3.
14. Watkins KE, Dronkers NF, Vargha-Khadem F. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain*. 2002;125:452–64.
15. Roll P, Vernes SC, Bruneau N, Cillario J, Ponsolle-Lenfant M, Massacrier A, et al. Molecular networks implicated in speech-related disorders: *FOXP2* regulates the *SRPX2/uPAR* complex. *Hum Mol Genet*. 2010;19:4848–60.
16. Shriberg LD, Ballard KJ, Tomblin JB, Duffy JR, Odell KH, Williams CA. Speech, prosody, and voice characteristics of a mother and daughter with a 7,13 translocation affecting *FOXP2*. *J Speech Lang Hear Res*. 2006;49:500–25.
17. Spaniel F, Horáček J, Tintěra J, Ibrahim I, Novák T, Cermák J, et al. Genetic variation in *FOXP2* alters grey matter concentrations in schizophrenia patients. *Neurosci Lett*. 2011;493:131–5.
18. Padovani A, Cosseddu M, Premi E, Archetti S, Papetti A, Agosti C, et al. The speech and language *FOXP2* gene modulates the phenotype of frontotemporal lobar degeneration. *J Alzheimers Dis*. 2010;22:923–31.
19. Belton E, Salmond CH, Watkins KE, Vargha-Khadem F, Gadian DG. Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Hum Brain Mapp*. 2003;18:194–200.
20. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain*. 1994;117:877–97.
21. Graybiel AM. Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5:733–41.

22. Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease: seeing the pathogenic process through a genetic lens. *Trends Biochem Sci.* 2006;31:533–40.
23. Duffy JR. *Motor speech disorders.* St Louis: Elsevier Mosby; 2005.
24. Gibson KM, Wappner RS, Jooste S, Erasmus E, Mienie LJ, Gerlo E, et al. Variable clinical presentation in three patients with 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 1998;21:631–8.
25. Merinero B, Perez-Cerda C, Font LM, Garcia MJ, Aparico M, Lorenzo G, et al. Variable clinical and biochemical presentation of seven Spanish cases with glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics.* 1995;26:238–42.
26. Short RA, Graff-Radford NR, Adamson J, Baker M, Hutton M. Differences in tau and apolipoprotein E polymorphism frequencies in sporadic frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Arch Neurol.* 2002;59:611–5.
27. Kertesz A. Pick complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist.* 2003;9:311–7.
28. Li S, Weidenfeld J, Morrisey EE. Transcriptional and DNA binding activity of the Foxp1/2/4 family is modulated by heterotypic and homotypic protein interactions. *Mol Cell Biol.* 2004;24:809–22.
29. Bettelli E, Dastrange M, Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF- κ B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:5138–43.
30. Carr CW, Moreno-De-Luca D, Parker C, Zimmerman HH, Ledbetter N, Martin CL, et al. Chiari I malformation, delayed gross motor skills, severe speech delay, and epileptiform discharges in a child with FOXP1 haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:1216–20.
31. Hamdan FF, Daoud H, Rochefort D, Piton A, Gauthier J, Langlois M, et al. De novo mutations in FOXP1 in cases with intellectual disability, autism, and language impairment. *Am J Hum Genet.* 2010;87:671–8.
32. Horn D, Kapeller J, Rivera-Brugués N, Moog U, Lorenz-Depiereux B, Eck S, et al. Identification of FOXP1 deletions in three unrelated patients with mental retardation and significant speech and language deficits. *Hum Mutat.* 2010;31:E1851–1860.
33. Vernes SC, MacDermot KD, Monaco AP, Fisher SE. Assessing the impact of FOXP1 mutations on developmental verbal dyspraxia. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1354–8.
34. Spiteri E, Konopka G, Coppola G, Bomar J, Oldham M, Ou J, et al. Identification of the transcriptional targets of FOXP2, a gene linked to speech and language, in developing human brain. *Am J Hum Genet.* 2007;81:1144–57.
35. Vernes SC, Spiteri E, Nicod J, Groszer M, Taylor JM, Davies KE, et al. High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders. *Am J Hum Genet.* 2007;81:1232–50.
36. Konopka G, Bomar JM, Winden K, Coppola G, Jonsson ZO, Gao F, et al. Human-specific transcriptional regulation of CNS development genes by FOXP2. *Nature.* 2009;462:213–7.
37. Dean C, Scholl FG, Choih J, DeMaria S, Berger J, Isacoff E, et al. Neurexin mediates the assembly of presynaptic terminals. *Nat Neurosci.* 2003;6:708–16.
38. Scott-Van Zeeland AA, Abrahams BS, Alvarez-Retuerto AI, Sonnenblick LI, Rudie JD, Ghahremani D, et al. Altered functional connectivity in frontal lobe circuits is associated with variation in the autism risk gene CNTNAP2. *Sci Transl Med.* 2010;2:56–80.
39. Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS, Winchester L, Nicod J, Groszer M, et al. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *N Engl J Med.* 2008;359:2337–45.
40. Petrin AL, Giacheti CM, Maximino LP, Abramides DV, Zanchetta S, Rossi NF, et al. Identification of a microdeletion at the 7q33-q35 disrupting the CNTNAP2 gene in a Brazilian stuttering case. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:3164–72.
41. Sehested LT, Møller RS, Bache I, Andersen NB, Ullmann R, Tommerup N, et al. Deletion of 7q34-q36.2 in two siblings with mental retardation, language delay, primary amenorrhea, and dysmorphic features. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:3115–9.
42. Alarcón M, Abrahams BS, Stone JL, Duvall JA, Perederiy JV, Bomar JM, et al. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet.* 2008;82:150–9.
43. Bakkaloglu B, O'Roak BJ, Louvi A, Gupta AR, Abelson JF, Morgan TM, et al. Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin associated protein-like 2 in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 2008;82:165–73.
44. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer IE, Massacrier A, et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet.* 2006;15:1195–207.
45. Tanaka K, Arao T, Maegawa M, Matsumoto K, Kaneda H, Kudo K, et al. SRPX2 is overexpressed in gastric cancer and promotes cellular migration and adhesion. *Int J Cancer.* 2009;124:1072–80.
46. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol.* 1995;38:633–42.
47. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet.* 1993;341:608–12.
48. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, et al. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1171–81.
49. Creppe C, Malinouskaya L, Volvert ML, Gillard M, Close P, Malaise O, et al. Elongator controls the migration and differentiation of cortical neurons through acetylation of alpha-tubulin. *Cell.* 2009;136:551–64.
50. Pal DK, Li W, Clarke T, Lieberman P, Strug LJ. Pleiotropic effects of the 11p13 locus on developmental verbal dyspraxia and EEG centrotemporal sharp waves. *Genes Brain Behav.* 2010;9:1004–12.
51. Royer-Zemmour B, Ponsolle-Lenfant M, Gara H, Roll P, Lévéque C, Massacrier A, et al. Epileptic and developmental disorders of the speech cortex: ligand/receptor interaction of wild-type and mutant SRPX2 with the plasminogen activator receptor uPAR. *Hum Mol Genet.* 2008;17:3617–30.
52. Bishop DVM, Leonard L. *Speech and language impairments in children: causes, characteristics, intervention and outcome.* Oxford: Oxford: Psychology Press; 2001.
53. Leonard LB. *Children with specific language impairment.* Boston: MIT Press; 2002.
54. Bishop DVM. Genetic and environmental risks for specific language impairment in children. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356:369–80.
55. Consortium SLI. A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *Am J Hum Genet.* 2002;70:384–98.
56. SLI Consortium. Highly significant linkage to the SLI1 locus in an expanded sample of individuals affected by specific language impairment. *Am J Hum Genet.* 2004;74:1225–38.
57. Kwasnicka-Crawford DA, Carson AR, Roberts W, Summers AM, Rehstrom K, Jarvela I, et al. Characterization of a novel cation transporter ATPase gene (ATP13A4) interrupted by 3q25-q29 inversion in an individual with language delay. *Genomics.* 2005;86:182–94.
58. Missiaen L, Dode L, Vanoevelen J, Raeymaekers L, Wuytack F. Calcium in the Golgi apparatus. *Cell Calcium.* 2007;41:405–16.

59. Grimbirt P, Valanciute A, Audard V, Pawlak A, Le Gouvelo S, Lang P, et al. Truncation of C-mip (Tc-mip), a new proximal signaling protein, induces c-maf Th2 transcription factor and cytoskeleton reorganization. *J Exp Med.* 2003;198:797–807.
60. Newbury DF, Fisher SE, Monaco AP. Recent advances in the genetics of language impairment. *Genome Med.* 2010;2:6.
61. Bishop DVM. The role of genes in the etiology of specific language impairment. *J Commun Disord.* 2002;35:311–28.
62. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Constable RT, Mencl WE, et al. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1998;95:2636–41.
63. Shriberg LD, Tomblin JB, McSweeney JL. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *J Speech Lang Hear Res.* 1999;42:1461–81.
64. Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ, Hong SE, Feng Y, Graham DA, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron.* 1998;21:1315–25.
65. Unger S, Mainberger A, Spitz C, Bähr A, Zeschnigk C, Zabel B, et al. Filamin A mutation is one cause of FG syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1876–9.
66. Shu W, Yang H, Zhang L, Lu MM, Morrisey EE. Characterization of a new subfamily of wingedhelix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. *J Biol Chem.* 2001;276:27488–97.
67. Oyama S. The ontogeny of information. *Developmental systems and evolution.* Cambridge: Cambridge University Press; 1985.
68. Oyama S, Griffiths PE, Gray RD, editores. *Cycles of contingency. Developmental systems and evolution.* Cambridge: MIT Press; 2001.
69. Griffiths PE, Gray RD. The developmental systems perspective: organism-environment systems as units of evolution. En: Preston K, Pigliucci M, editores. *Phenotypic integration: studying the ecology and evolution of complex phenotypes.* Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 409–31.
70. Robert JS. Taking old ideas seriously: Evolution, development, and human behavior. *New Ideas Psychol.* 2008;26:387–404.
71. Mattick JS, Taft RJ, Faulkner GJ. A global view of genomic information: moving beyond the gene and the master regulator. *Trends Genet.* 2009;26:21–8.
72. Sholtis S, Weiss KM. Phenogenetics: genotypes, phenotypes, and variation. En: Hallgrímsson B, Hall BK, editores. *Variation.* Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 499–523.
73. Gingeras TR. Implications of chimaeric non-co-linear transcripts. *Nature.* 2009;461:206–11.
74. Bruce HA, Margolis RL. *FOXP2*: novel exons, splice variants, and CAG repeat length stability. *Hum Genet.* 2002;111:136–44.
75. Haesler S, Rochefort C, Georgi B, Licznarski P, Osten P, Scharff C. Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of FoxP2 in songbird basal ganglia nucleus area X. *PLoS Biol.* 2007;5:e321.
76. Vernes SC, Nicod J, Elahi FM, Coventry JA, Kenny N, Coupe AM, et al. Functional genetic analysis of mutations implicated in a human speech and language disorder. *Hum Mol Genet.* 2006;15:3154–67.
77. Geschwind DH, Konopka G. Neuroscience in the era of functional genomics and systems biology. *Nature.* 2009;461:908–15.
78. Franklin TB, Mansuy IM. The prevalence of epigenetic mechanisms in the regulation of cognitive functions and behaviour. *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20:1–9.
79. Davidson EH. *Gene activity in early development.* Orlando: Academic Press; 1986.
80. Singer T, McConnell MJ, Marchetto MC, Coufal NG, Gage FH. LINE-1 retrotransposons: mediators of somatic variation in neuronal genomes? *Trends Neurosci.* 2010;33:345–54.
81. Newman SA, Comper WD. «Generic» physical mechanisms of morphogenesis and pattern formation. *Development.* 1990;110:1–18.
82. Newman SA, Forgacs G, Müller GB. Before programs: the physical origination of multicellular forms. *Int J Dev Biol.* 2006;50:289–99.
83. Goodwin B. *How the leopard changed its spots. The evolution of complexity.* New York: Charles Scribner's Sons; 1994.
84. Balaban E. Cognitive developmental biology: history, process and fortune's wheel. *Cognition.* 2006;101:298–332.
85. Walsh D. Development: three grades of ontogenetic involvement. En: Matthen, M., Stephens, C., editors. *Handbook to the philosophy of science. Vol. 3. Philosophy of Biology.* Amsterdam: North-Holland; 2007. p. 179–99.