

GENÉTICA Y LENGUAJE (*)

Margarita Salas Falgueras

Presidenta del Instituto de España

Investigadora en el Centro Nacional de Biología Molecular "Severo Ochoa"

1. EL LENGUAJE DE LA GENÉTICA

En 1868, un joven médico suizo llamado Friedrich Miescher, aisló un compuesto nuevo de los núcleos de la célula, al que denominó nucleína, hoy día conocido como ácido nucleico. Dos años antes, un monje checo, Gregor Mendel descubrió, mediante experimentos sencillos con guisantes, que la herencia está contenida en muchos genes independientes. Sin embargo, durante mucho tiempo no se vio la conexión entre genes y ácidos nucleicos. Tuvo que pasar cerca de un siglo hasta que, en 1944, el científico americano Oswald Avery, con sus colaboradores (1), pudo transferir una propiedad heredable de una bacteria a otra utilizando un ácido nucleico puro, demostrando que los genes están formados por ácido desoxirribonucleico (ADN).

Los ácidos nucleicos son moléculas de una gran longitud cuya estructura muestra una serie de regularidades, estando formados por un número limitado de piezas más pequeñas, conocidas como nucleótidos y abreviadas como A, C, T, y G. Si comparamos un ácido nucleico con un lenguaje, las piezas del ácido nucleico serían las letras del alfabeto del lenguaje. Con esta analogía podemos decir que el lenguaje de los ácidos nucleicos en la célula escribe nuestros caracteres hereditarios. Es decir, nos dice, por ejemplo, si nuestros ojos y los de nuestros hijos son azules o marrones.

Pero también existe un segundo lenguaje en nuestras células, el de las proteínas, escrito en el alfabeto propio de estas moléculas. Cada célula contiene miles de proteínas que realizan las reacciones químicas que se necesitan para la vida del organismo. La síntesis de cada proteína está dirigida por un ácido nucleico determinado. Así, el alfabeto de los ácidos nucleicos determina el alfabeto de las proteínas, siendo la clave genética el diccionario que nos da la traducción de un alfabeto al otro.

Cuando se descifraron los jeroglíficos, los arqueólogos hicieron uso de la Piedra de Roseta que contiene el mismo alfabeto escrito con letras griegas y egipcias. En teoría, se podría usar el mismo método para descifrar la clave genética comparando la estructura química de un determinado ácido nucleico con la de la proteína correspondiente, letra a letra. Sin embargo, esto no es posible.

En 1961, Marshall Nirenberg (2) llegó a una solución ingeniosa del jeroglífico: construyó un sistema *in vitro* utilizando un ácido nucleico que tenía las instrucciones para la formación de una proteína. Este sistema puede compararse con una máquina traductora que se alimenta con una frase escrita en el alfabeto de los ácidos nucleicos y que se traduce al alfabeto de las proteínas. Nirenberg utilizó un ácido nucleico muy simple, formado por una cadena con una sola letra repetida. El sistema produjo una proteína que también contenía una sola letra, escrita en el alfabeto de las proteínas. De esta manera, se descifró el primer jeroglífico y se mostró cómo puede usarse la maquinaria de la célula para la traducción de la clave genética. El trabajo posterior del propio grupo de Nirenberg (3), del grupo de Severo Ochoa (4) y del grupo de Gobind Khorana (5) dio como resultado el conocimiento completo de la clave genética. Se estableció que la clave genética es triplete; es decir, tres letras en el ácido nucleico

* Texto del Discurso del Ingreso en la Real Academia Española, pronunciado por Dña. Margarita Salas el día 4 de junio de 2003.

determinan un aminoácido en la proteína. Teniendo en cuenta las cuatro letras en el alfabeto de los ácidos nucleicos, existen 64 tripletes posibles. Se demostró que 61 de ellos tienen la información para codificar algún aminoácido, siendo los tres tripletes restantes sin sentido, es decir, no tienen información para codificar a aminoácido alguno. Puesto que el número de aminoácidos que se encuentran presentes en los organismos es 20, la existencia de 61 tripletes implica que la clave genética está degenerada, es decir que un aminoácido puede ser determinado por más de un triplete.

Hasta aquí, he hablado de ácidos nucleicos, en particular del ADN, y de proteínas, así como de la clave para traducir una secuencia (la de los ácidos nucleicos) en otra (la de las proteínas). Pero el ADN no es el molde que se traduce para la síntesis de las proteínas. El ADN se transcribe, primero, en otro tipo de ácido nucleico, el ácido ribonucleico (ARN), concretamente en el llamado ARN mensajero (mARN), y es éste el que se traduce para dar lugar a la síntesis de las proteínas (6). En este mecanismo interviene otra clase especial de ARN, el ARN de transferencia (tARN) que es el que lee los tripletes del mARN y va incorporando el aminoácido correspondiente en una cadena polipeptídica, que es la proteína (7). Los aminoácidos se van incorporando siguiendo las instrucciones de los tripletes o codones en el mARN hasta que se llega a un triplete, llamado sin sentido, que constituye un triplete de terminación. Sería, en analogía con el lenguaje, el punto que separa dos frases. Del mismo modo que un texto sin puntos sería ilegible, un mensaje genético sin tripletes de terminación sería inviable pues, en vez de sintetizarse la proteína correcta, se sintetizaría una proteína mucho mayor que no sería funcional. Asimismo, un mensaje genético con tripletes de terminación en el sitio incorrecto daría lugar a una terminación prematura en la síntesis de la proteína que tampoco sería funcional. Pues bien, existen mecanismos de vigilancia que eliminan los mARNs que carecen de los tripletes de terminación en el sitio adecuado para sintetizar una proteína funcional (8).

Hasta aquí, he considerado la situación más sencilla de transferencia de información genética en la cual un gen formado por una determinada secuencia de ADN, da lugar al mARN correspondiente para que éste se traduzca en una proteína determinada. Es decir, un gen daría lugar a una proteína. Pero si bien ésta es la situación normal en organismos procariotas como las bacterias, en organismos eucariotas, entre los que se encuentra la especie humana, la situación es mucho más compleja. Las cadenas de ADN tienen exones, que son las secuencias que contienen la información genética que dan lugar a las proteínas, e intrones, que no están implicados en la síntesis de las proteínas, pero indican donde empieza y termina el mensaje para la síntesis de una determinada proteína. Es decir, el ADN se transcribe en un pre-mARN que, posteriormente, es procesado para formar el mARN que contiene los exones, siendo eliminados los intrones (9,10).

Los datos recientes obtenidos a raíz de la secuenciación del genoma humano indican la existencia de unos 40-50.000 genes (11,12). Sin embargo, debido al procesamiento antes indicado, el número de proteínas codificadas por esos genes puede ser hasta cinco veces mayor. Es decir, en el genoma humano, un gen puede codificar hasta cinco proteínas distintas.

Una característica fundamental del lenguaje de la genética es su fidelidad. A la vez que la célula paterna se divide en dos células hijas el ADN de las células debe replicarse exactamente de acuerdo con las reglas establecidas en 1953 por James Watson y Francis Crick (13) al determinar la estructura en doble hélice del ADN, en la cual la A aparea con la T y la G con la C. Los errores en esta replicación son mínimos; ello, debido a una serie de mecanismos correctores que reducen las posibilidades de error a uno en cada diez millones de nucleótidos (14). Incluso entonces, existen mecanismos de supervisión y mantenimiento, que son las enzimas de reparación del ADN, que identifican el error y lo reparan. Se calcula que, de esta forma, se corrigen un 99,9 por ciento de los errores que se cometen en la replicación del ADN. De nuevo, podemos comparar estos mecanismos con los procesos que tienen lugar en la edición de un texto. En principio, se cometen pocos errores pero, cuando ocurren, el proceso de corrección de pruebas elimina la mayor parte de ellos.

¿Qué ocurre cuando en el proceso de replicación del material genético se produce un error que no es corregido? Debido a la degeneración de la clave genética, es decir, al hecho de que un aminoácido puede ser codificado por más de un triplete, puede ocurrir que la mutación sea silenciosa y no dé lugar al cambio de un aminoácido por otro en la proteína correspondiente. También puede suceder que, habiendo cambio de aminoácido éste no altere la función de la proteína. Finalmente, la mutación puede originar un cambio de aminoácido que dé lugar a una proteína no funcional produciendo alteraciones que, en algunos casos, originan determinadas enfermedades. También existen enfermedades humanas debidas a que los genes contienen mutaciones en los exones que afectan el procesamiento del pre-mARN (15). Incluso mutaciones que hemos denominado silenciosas desde el punto de vista de su traducción en proteínas, pueden inactivar genes debido a que la maquinaria no es capaz de procesar dichos exones mutantes.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la expresión de los genes llamados estructurales, que son los que contienen la información para sintetizar la proteína correspondiente, depende de otros genes reguladores sin los cuales los primeros no se expresan (16). Así pues, mutaciones en los genes reguladores, que normalmente controlan la expresión de más de un gen estructural, pueden producir un efecto múltiple anulando la expresión de los genes estructurales a los que activan y, por tanto, imposibilitando la expresión de las proteínas correspondientes.

Anteriormente he comentado que la clave genética es la información por la cual cuatro elementos en el mensaje genético, leídos de tres en tres, se traducen en otra información lineal de 20 elementos, que son los aminoácidos en las proteínas.

Sin embargo, las proteínas no funcionan de esta manera lineal. Tienen que plegarse en una estructura tridimensional adecuada y compleja, que es la que contiene la actividad enzimática o la que va a servir como pieza estructural en la célula. El plegamiento de las proteínas es tan preciso que basta el cambio de un aminoácido por otro para que se inactive la proteína correspondiente. Se desconocen casi por completo las reglas que hacen que una proteína con una determinada secuencia de aminoácidos se pliegue de una forma (funcional) y no de otra (no funcional). Las proteínas suelen adoptar dos estructuras: una es la llamada hélice alfa en la que los aminoácidos se pliegan en forma de muelle o hélice, y otra es la llamada lámina beta. Recientemente se ha construido una lámina beta de 20 aminoácidos (17). Aunque las que existen en las proteínas contienen unos 50 aminoácidos, éste es un resultado muy prometedor para llegar a entender las reglas que traducen una secuencia lineal de aminoácidos a una forma tridimensional con funciones conocidas, clave que explicaría la denominada segunda parte de la clave genética. Volviendo a la analogía con el lenguaje, el plegamiento funcional de una proteína se podría comparar con la ordenación adecuada de las palabras para formar una frase con sentido.

1.1. Información digital y no digital en el lenguaje genético

Entre los numerosos sistemas semióticos que existen en la naturaleza, quizás los dos más paradigmáticos son el lenguaje humano y la clave genética. Ambos sistemas tienen en común la naturaleza digital del modo por el cual la información funciona, se almacena, y se procesa. En ambos casos existe un mecanismo por el que se filtra el sentido o significado del símbolo durante su reconocimiento y transmisión, ya sea un nucleótido o un aminoácido en el caso de la clave genética, una letra del alfabeto o un sonido del idioma en el caso del lenguaje humano. Por otra parte, los símbolos forman cadenas lineales o textos que se combinan independientemente unos de otros. Según Vasily Ogryzko (18), la naturaleza digital de la clave genética y del lenguaje fue esencial para la emergencia de la vida y del hombre. Por una parte, la existencia de unos mecanismos de filtro suministró más estabilidad en la transmisión, funcionamiento y mantenimiento de la información. Junto con la otra característica de la digitalidad, que es la independencia de los símbolos, se creó la libertad necesaria para el desarrollo de sistemas complejos no caóticos que facilitaron la evolución biológica o cultural. Es decir, la digitalidad suministró la base de lo que puede llamarse los big bangs

biológicos o humanos que, de manera similar a la creación del Universo, dieron lugar a la emergencia del mundo biológico y cultural.

Nos podemos preguntar si toda la información específica de un sistema natural puede estar encerrada en la información digital contenida en ese sistema. Por ejemplo ¿puede deducirse la estructura y el comportamiento de un organismo vivo de la secuencia de su genoma? ¿O puede reducirse el conocimiento acumulado por el género humano a un texto contenido en un inmenso CD-ROM? Es evidente que existe información que no está en forma digital. La epigenética es un ejemplo en biología y la entonación lo es en el caso de la cultura humana. Pero si asumimos que la digitalización es muy importante nos podemos preguntar si el futuro nos puede traer la digitalización total de la información específica para el género humano.

Algunos ejemplos tomados de la biología nos dicen que esto no es posible y que siempre habrá alguna información adicional, no digital. Un primer ejemplo es la quiralidad. Los organismos vivos contienen aminoácidos levógiros y azúcares dextrógiros. Sin embargo, podría haber sido al contrario. La elección entre levógiro y dextrógiro se hizo al comienzo de la vida y, por tanto, puesto que es una elección entre dos alternativas, es una información. Pero esta información no está codificada en el genoma de ningún organismo. No hay nada en el texto genético que nos diga que los aminoácidos son levógiros y los azúcares dextrógiros.

Otro ejemplo de información no digital es la propia clave genética. Los elementos clave que suministran la correspondencia entre los tripletes de nucleótidos y los aminoácidos son las enzimas aminoacil-tARN-sintasas. Aunque la secuencia primaria de estas proteínas está codificada en el genoma, no podemos deducir la secuencia de aminoácidos de estas enzimas de la secuencia de nucleótidos de sus genes sin un conocimiento previo de la clave genética. Por tanto, la clave genética comparte con la quiralidad las propiedades de información no digital: es información específica para la vida, que no se puede reducir al texto genético, y que se reproduce como una propiedad global del organismo.

Por otra parte, podemos decir que existen dos clases de jerarquía en el lenguaje y en la clave genética. En primer lugar, hay una jerarquía horizontal en los textos que va desde las letras a las palabras y a las frases, o de los nucleótidos a los tripletes y a los genes. En segundo lugar, existe una jerarquía vertical de pasos en la interpretación de un texto. Por ejemplo, de ADN a ARN, de éste a proteína y finalmente a función. Ante la pregunta ¿cuál es la interpretación más natural de un elemento particular del texto entre todos los pasos de jerarquía vertical? La respuesta va a depender del nivel de jerarquía horizontal a la que pertenece ese elemento. Por ejemplo, la letra "s" codifica al sonido "s"; sin embargo, la palabra escrita "mesa" no codifica solamente al sonido "mesa" sino también al concepto de una mesa. La frase "el plato está en la mesa", más que el sonido o el concepto, significa que alguien puede comer. Por tanto, con cada paso en la jerarquía horizontal del texto nos movemos un paso hacia arriba al nivel de interpretación más apropiado. De un modo similar, el significado de un triplete es un aminoácido, el de un gen es una proteína, y el de una proteína es una función.

2. LA FACULTAD DEL LENGUAJE

El lenguaje es la capacidad que tienen los humanos para usar palabras y combinarlas en frases de forma que puedan comunicar ideas a otras personas. También, de modo inverso, es la comprensión de las palabras emitidas por otras personas para convertirlas en conceptos en nuestras mentes. Existen también otros tipos de lenguaje, como el lenguaje por señas, a través de gestos manuales y faciales, que utilizan las personas sordas para comunicarse.

Así pues, el lenguaje es la capacidad de transformar ideas en señales y debe distinguirse de otras capacidades como el pensamiento, o la capacidad de leer y escribir. El pensamiento es la capacidad de tener ideas y de inferir nuevas ideas de las anteriores. El lenguaje es la capacidad de transformar ideas

en señales para comunicarse con otros. Pero el lenguaje es distinto de las ideas. Las personas no piensan solo en las palabras y frases de su lenguaje; el pensamiento puede ocurrir en ausencia de lenguaje. Los niños, las personas afásicas y los humanos adultos normales piensan cuando usan imágenes visuales, conceptos abstractos y otras formas no lingüísticas de pensamiento. Por otra parte, el lenguaje debe distinguirse de la capacidad de leer y escribir. El lenguaje escrito es un invento reciente en la historia de la humanidad y tiene que enseñarse de un modo explícito, con resultados desiguales.

Sin embargo, en los comienzos, no existía el lenguaje. El lenguaje apareció en la evolución sólo cuando los humanos y las especies anteriores a ellos fueron capaces de generar y categorizar acciones, y de crear y categorizar representaciones mentales de los objetos, acontecimientos y relaciones. De un modo similar los cerebros de los niños representan y evocan conceptos y generan múltiples acciones mucho antes de que puedan expresar su primera palabra correctamente seleccionada, y aún mucho antes de que formen frases y usen realmente el lenguaje. Sin embargo, la maduración de los procesos de lenguaje puede no depender siempre de la maduración de los procesos conceptuales puesto que muchos niños con sistemas conceptuales defectivos son capaces de adquirir el lenguaje. Así pues, la maquinaria neurológica necesaria para algunas operaciones sintácticas parece capaz de desarrollarse de un modo autónomo (19).

Volviendo al lenguaje de la genética, todos los seres vivos están diseñados sobre la base de sistemas muy conservados que leen un lenguaje casi universal codificado en los nucleótidos del ADN. De esta forma la vida está organizada sobre una base de unidades discretas (los tripletes y los genes) capaces de combinarse para crear variedades cada vez más complejas y casi sin límite, tanto de especies como de organismos individuales. Sin embargo, y como contraste, no existe un código universal de comunicación. La facultad que determina la comunicación humana es extraordinariamente diferente a la de otros seres vivos. Por otra parte, la facultad del lenguaje humano parece estar organizada como la clave genética, virtualmente sin límite respecto a su alcance de expresión. Nos podemos preguntar de qué forma cambió la clave genética para generar un número tan grande de sistemas de comunicación incomprensibles entre ellos pero manteniendo la claridad de comprensión en una especie determinada (20). Esto nos lleva al problema esencial de cómo adquirieron los humanos la facultad del lenguaje.

2.1. El lenguaje tiene un diseño universal

Todas las culturas humanas tienen un lenguaje, y las personas lo utilizan de un modo creativo para transmitir nuevas ideas.

El diseño del lenguaje se basa en dos componentes: palabras y gramática. Una palabra es una asociación arbitraria entre un sonido y un significado. Cuando un niño tiene 6 años comprende unas 13.000 palabras y cuando una persona ha terminado el equivalente al bachiller domina al menos 60.000 palabras. Las palabras presentes en el vocabulario de contenidos se refieren a un gran número de conceptos como objetos, acontecimientos, cualidades, lugares, etc., e incluyen nombres, verbos, adjetivos, adverbios y algunas preposiciones. Por otra parte, las palabras en el vocabulario gramatical se usan fundamentalmente para definir la estructura de una frase e incluyen artículos, auxiliares, prefijos y sufijos, partículas y otras preposiciones. La gramática es el sistema que determina cómo las unidades del vocabulario se combinan en palabras, frases y oraciones, y cómo el significado de una combinación puede estar determinado por los significados de las unidades y de la manera en la que están colocadas.

Según Charles Darwin, "El hombre tiene una tendencia instintiva a hablar, como puede observarse en el balbuceo de los bebés; sin embargo, ningún niño tiene una tendencia instintiva a hacer cerveza, a hacer pan o a escribir". En el primer año de su vida los niños elaboran sonidos. Empiezan a emitir sonidos parecidos al lenguaje a los 5-7 meses, balbucean sílabas bien formadas a los 7-8 meses,

y farfullan algo parecido a frases cuando tienen un año. Inversamente, en los primeros meses, los niños discriminan sonidos del idioma y a los 10 meses ya discriminan fonemas. Esta armonización en la percepción del habla relacionada con el lenguaje específico de su ambiente precede a las primeras palabras, lo que hace pensar que se basa más en el análisis acústico del niño que en la correlación del sonido de las palabras con su significado.

El niño dice sus primeras palabras cuando tiene un año, y la velocidad del aprendizaje de palabras aumenta repentinamente a la edad de 18 meses. Cuando el niño tiene 2 años empieza a hablar con frases estructuralmente ricas y, además, domina el vocabulario gramatical de su lenguaje (artículos, preposiciones, etc.). A los 3 años los niños usan las palabras correctamente en su mayor parte, usan la mayoría de las construcciones del lenguaje hablado de un modo correcto y, en general, son conversadores fluidos y expresivos. Aunque los niños cometen muchos errores, éstos son sistemáticos y los realizan en una pequeña parte de las palabras que usan. Esto sugiere que los niños, más que imitar a sus padres, realizan un análisis gramatical sofisticado de cómo hablan sus padres (21).

Una pregunta para la cual no existe una respuesta definitiva es si la adquisición del lenguaje se debe exclusivamente al aprendizaje o a algún mecanismo innato. Claramente, el aprendizaje juega un papel crucial en la adquisición del lenguaje: cualquier niño es capaz de adquirir cualquier lenguaje al que sea expuesto. Por otra parte, los "niños salvajes" que son abandonados por sus padres y sobreviven en los bosques, o los niños que se crían en ambientes silenciosos son mudos. Sin embargo, el aprendizaje no puede ocurrir sin algún mecanismo puesto que otras especies distintas a la humana expuestas al mismo ambiente que un niño no son capaces de aprender a hablar. En 1959 Noam Chomsky (22) propuso la hipótesis, que entonces fue revolucionaria, de que los niños poseen un circuito neuronal innato dedicado específicamente a la adquisición del lenguaje. Aunque esta hipótesis es aún controvertida, existen evidencias que la apoyan. Por ejemplo, aunque algunos niños son más rápidos que otros en la adquisición del lenguaje, el hecho de que la mayoría de los niños adquieren los componentes del lenguaje esencialmente en el mismo orden sugiere que el desarrollo del lenguaje es en gran parte el resultado de un proceso innato. Por otra parte, niños privados de un determinado lenguaje son capaces de crear el suyo propio; así surgió el lenguaje de signos de los sordos. También, en los siglos XVIII y XIX, los niños de los esclavos que vivían en las plantaciones y los niños que eran expuestos al lenguaje pidgin que usaban sus padres desarrollaron lenguajes totalmente nuevos, llamados criollos, a partir de dicho lenguaje. En todos estos casos los lenguajes que crearon los niños seguían el diseño universal del lenguaje (23).

Además, el lenguaje y la inteligencia están disociados en diversas clases de condiciones patológicas. Niños que tienen un síndrome heredable llamado "deterioro del lenguaje específico" pueden tener un alto nivel de inteligencia, audición normal y capacidades sociales normales y, sin embargo, tienen una gran dificultad para hablar y entender de acuerdo con las reglas gramaticales de su lengua. A la inversa, niños con ciertos tipos de retraso mental pueden expresar sus pensamientos infantiles en lenguaje fluido y gramaticalmente correcto, así como comprender textos con frases complejas. Estas disociaciones, en las cuales se conserva la capacidad normal de lenguaje a pesar de tener una inteligencia disminuida, pueden observarse en personas que tienen hidrocefalia, causada por espina bífida, y en personas con el síndrome de Williams, que es una forma de retraso asociada con una zona defectuosa en el cromosoma 7.

Por tanto, los niños parecen adquirir el lenguaje usando capacidades que son más específicas que la inteligencia. Probablemente esta capacidad que se llama innata se debe a algún componente del sistema nervioso que analiza las señales de comunicación de otras personas, no como secuencias arbitrarias, sino de acuerdo con el diseño del lenguaje. Siguiendo este diseño el niño aprende un léxico de parejas bidireccionales de sonido y significado así como una serie de reglas gramaticales. Unas unen elementos fonológicos en palabras, otras unen palabras en frases y oraciones de acuerdo con los principios de la estructura de la frase, categorías gramaticales, etc. Probablemente, todas estas capacidades se originaron debido a las adaptaciones que sufrió el cerebro humano en el curso de la

evolución. Cuando el cerebro humano empezó a crecer de forma rápida su estructura se reorganizó y se dividió en dos hemisferios ligeramente distintos. Además, el cuello y la garganta se rediseñaron y también se produjeron cambios en la base del cráneo y en el tórax (24). Del estudio de esqueletos fosilizados se puede sugerir que el aumento del tamaño de la masa cerebral se produjo hace 2,5 millones a 500.000 años, pero el habla y el lenguaje moderno no aparecieron hasta la era del primer *Homo sapiens*, hace unos 100.000 años.

En un estudio reciente Evelyne Köhler y colaboradores (25) han sugerido la implicación de neuronas especulares en la adquisición del lenguaje. Estos investigadores encontraron una población de neuronas en la corteza premotora (área F5) del mono que producen descargas cuando el mono realiza, ve o escucha una determinada acción. Estos datos tienen implicaciones importantes porque suministran pistas sobre cómo pudo desarrollarse el lenguaje en humanos. El área F5, donde están localizadas las neuronas especulares audiovisuales, es el homólogo en monos del área BA44 (área de Broca) que es la responsable del habla en humanos (26). Por otra parte, datos de imagen en humanos han indicado la presencia en el área de Broca de un sistema que combina la observación y la ejecución (27). Por tanto, los resultados de Köhler y colaboradores indican que el sistema premotor neuronal especular humano puede estar implicado en la imitación y la adquisición de la palabra (28). Por otra parte, apoyan la idea de que la adquisición de la palabra puede implicar un mecanismo por el cual cuando se oye hablar se activan los centros motores del habla (29).

Si el lenguaje evolucionó por selección natural darwiniana, debería existir un precursor del mismo en otros animales. Sin embargo, los sistemas de comunicación de los animales son muy diferentes a los del lenguaje humano. Fundamentalmente, se basan en tres diseños: un repertorio finito de llamadas (por ejemplo, para advertir la presencia de predadores), una señal continua que registra la magnitud de alguna condición (por ejemplo, la distancia en la que se mueve una abeja señala la distancia de una fuente de comida), o secuencias de respuestas ordenadas al azar que sirven como variaciones sobre un tema (como en el canto del pájaro).

Algunos animales pueden ser entrenados a imitar ciertos aspectos del lenguaje humano. Tal es el caso de los chimpancés y gorilas que pueden aprender a usar signos manuales, manipular fichas coloreadas y ejecutar órdenes simples. Los loros y los delfines pueden aprender a reconocer o producir secuencias ordenadas de sonidos u otras señales. Sin embargo, la cuestión crítica es si estos comportamientos adquiridos mediante entrenamiento pueden servir como un modelo animal para el lenguaje; es decir, si son homólogos al lenguaje humano y muestran la misma organización básica debido a que descienden de un único sistema procedente de un antecesor común.

Aunque los sistemas de señales que se les enseña a los animales tienen algunas analogías con el lenguaje humano es improbable que sean homólogos. Los chimpancés necesitan una enseñanza intensa realizada por otra especie (los humanos) para adquirir capacidades rudimentarias tales como un número limitado de signos. El diseño básico del lenguaje humano no aparece cuando los chimpancés interactúan entre sí. Esto contrasta con lo que sucede en el caso de los niños, quienes aprenden miles de palabras espontáneamente, las combinan en nuevas frases estructuradas en las cuales cada palabra tiene una función, e interpretan de un modo creativo la complejidad gramatical a partir de las señales que les llegan.

Sin embargo, esta falta de homología de las capacidades de los animales con el lenguaje humano no tiene porqué estar en desacuerdo con la evolución gradual darwiniana del lenguaje puesto que los humanos no evolucionaron directamente del chimpancé. Ambos evolucionaron de un antecesor común, probablemente hace unos 6-8 millones de años. Este espacio de tiempo permite unas 300.000 generaciones en las que el lenguaje pudo haber evolucionado gradualmente en el linaje que dio lugar a los humanos después de su separación del linaje que dio origen a los chimpancés.

No obstante, se desconoce el origen específico del lenguaje. *Homo habilis*, que vivió hace 2,5-2 millones de años, usaba herramientas de piedra que guardaba en escondites. La coordinación social requerida podría sugerir que *H. habilis* usase algún tipo de lenguaje simple, aunque esto es especulativo. *Homo erectus*, que vivió hace 1,5 millones-500.000 años, controlaba el fuego y usaba hachas de mano de piedra. Es posible imaginar que alguna forma de lenguaje contribuyó a ello aunque, de nuevo, no se puede asegurar.

El primer *H. sapiens*, que apareció hace 200.000 años, y que emigró de África hace 100.000 años, tenía cráneos similares a los nuestros y sus herramientas eran mucho más complejas que las anteriores. Casi con seguridad, ya tenían la facultad del lenguaje dado que su anatomía sugiere que eran biológicamente muy similares a los humanos modernos. Las principales razas humanas divergieron, probablemente, hace 50.000 años, lo que marca un límite en la emergencia del lenguaje, puesto que todas las razas modernas poseen una capacidad de lenguaje indistinguible unas de otras.

En un estudio reciente se determinaron las velocidades relativas de cambio evolutivo en los patrones de expresión de tres tejidos -los leucocitos de la sangre, el hígado y el cerebro - entre el chimpancé y el ser humano, utilizando el macaco como un control externo. Tanto en el caso de los leucocitos de la sangre como en el hígado los patrones de expresión de los humanos son más similares a los de los chimpancés que a los de los macacos, lo que refleja bien las relaciones evolutivas de las especies. Por el contrario, el patrón de expresión en la corteza cerebral del chimpancé es más similar a la de los macacos que a la de los humanos. Esto es debido a una aceleración de 5,5 veces en la velocidad de cambio en los niveles de expresión génica en el linaje que da lugar a los humanos (30). Por tanto, los resultados muestran que la velocidad de cambio evolutivo en los niveles de expresión génica en el cerebro está acelerada en el linaje evolutivo humano en relación al del chimpancé, mientras que tal aceleración no es evidente en el hígado o en la sangre. Las razones que son la base de tales diferencias de expresión son probablemente varias, como pueden ser duplicaciones o deleciones de genes, cambios en los promotores, que son las secuencias en el ADN que determinan el comienzo de la expresión génica, cambios de los niveles de factores de transcripción, y cambios en la composición celular de los tejidos. Un reto para el futuro será investigar la contribución relativa de estos factores a las diferencias de expresión observadas, así como determinar cuantas de las diferencias tienen consecuencias funcionales.

3. CEREBRO Y LENGUAJE

Se piensa que el cerebro procesa el lenguaje por medio de tres series de estructuras que interaccionan entre ellas (19). 1) Un gran número de sistemas neuronales en ambos hemisferios cerebrales, derecho e izquierdo, representa interacciones no habladas mediadas por sistemas motores y sensoriales. El cerebro clasifica estas representaciones no habladas (por ejemplo, tamaño, color, estado emocional, etc.) y también crea otro nivel de representación con respecto a los resultados de esta clasificación. De esta forma las personas organizan objetos, acontecimientos y relaciones. Niveles sucesivos de categorías y representaciones simbólicas forman la base de la representación y la metáfora. 2) Un número más pequeño de sistemas neuronales, localizados generalmente en el hemisferio izquierdo del cerebro, representa fonemas, combinaciones de fonemas, y reglas sintácticas para combinar palabras. Cuando son estimulados desde el cerebro, estos sistemas unen palabras y generan frases para ser habladas o escritas. Cuando se estimulan externamente por la palabra o por la lectura de un texto, realizan el proceso inicial de señales de lenguaje auditivo o visual. 3) Otra serie de estructuras que están también localizadas principalmente en el hemisferio izquierdo, media entre las dos primeras. Puede percibir un concepto y estimular la formación de palabras, o puede recibir palabras y hacer que el cerebro evoque los conceptos correspondientes.

Un buen ejemplo de organización tripartita son los conceptos y palabras para los colores. Incluso las personas que padecen ceguera congénita a los colores saben que ciertos rangos de tonos están próximos y son diferentes de otros. Estos conceptos de colores son universales y se desarrollan

independientemente de que una determinada cultura tenga nombres para designarlos. La retina y el núcleo lateral geniculado realizan el proceso inicial en las señales de los colores, pero la corteza visual primaria y al menos otras dos regiones corticales (llamadas V2 y V4) también participan en el procesamiento de los colores y fabrican lo que se conoce como experiencia de color. Se ha encontrado que cuando se daña la región del cerebro que parece contener las cortezas V2 y V4 se produce la acromatopsia. Los pacientes que previamente tenían visión normal pierden la percepción de los colores e incluso la capacidad de imaginar colores. Por tanto, el concepto de los colores depende de esta región del cerebro.

Por otra parte, pacientes con lesiones en la corteza temporal posterior izquierda y en la parietal inferior no pierden la capacidad del concepto color, pero tienen un gran defecto en su capacidad de reproducir la morfología de la palabra adecuada. Ellos perciben el color pero la palabra correspondiente que expresan está distorsionada desde el punto de vista fonético.

Otros pacientes que tienen dañado el segmento temporal del giro lingual izquierdo sufren un defecto peculiar conocido como anomia del color. Estos pacientes no están afectados ni en el concepto de los colores ni en las palabras de los colores; además, su experiencia de los colores es correcta. Sin embargo, su capacidad para poner nombres a los colores está fuertemente afectada. Por ejemplo, cuando se les enseña algo de color azul dicen que es verde y cuando se les dice la palabra verde señalan un color incorrecto. Es decir, el defecto parece estar en el sistema neurológico que media entre el sistema de concepto de color, que está intacto, y el sistema de implementación de formación de la palabra, que también lo está.

Por tanto, el daño en las partes del cerebro que participan en estos patrones neuronales debe producir determinados defectos cognoscitivos. Así, se han encontrado pacientes que no son capaces de conocer ciertas clases de objetos. En uno de los casos, el paciente conocido como Boswell, no era capaz de expresar los conceptos correspondientes a entidades únicas, como una persona específica, un lugar o un acontecimiento, los cuales conocía previamente (19). Muchos animales también le eran extraños aunque mantenía el concepto de que los animales están vivos y son animales. Cuando se le enseñaba una foto de un determinado animal solo era capaz de decir que era un animal pero no tenía idea de su tamaño o de su comportamiento. Sin embargo, en relación con entidades que no son únicas, el conocimiento del paciente era normal. Era capaz de reconocer y nombrar objetos, sabía lo que significa que un objeto sea bonito o feo, podía reconocer actividades como saltar o nadar, y entender relaciones abstractas entre entidades o acontecimientos tales como "arriba", "abajo", "antes", "después", etc. Es decir, el paciente tiene un defecto en los conceptos que están determinados por nombres (propios y comunes), pero no tiene problema respecto a conceptos relacionados con atributos, estados, actividades y relaciones, que desde el punto de vista lingüístico están determinados por adjetivos, verbos, preposiciones, conjunciones, así como por estructuras sintácticas.

3.1. Estudio de la afasia: descubrimiento de áreas del cerebro relacionadas con el lenguaje

En el estudio de la base neurológica del lenguaje ha jugado un papel importante el estudio de los desórdenes del lenguaje conocidos con el nombre de afasia, que es la pérdida total o parcial de la capacidad de hablar, y están producidos por lesiones locales en el cerebro que resultan frecuentemente de apoplejía, daños por golpes en la cabeza o enfermedades neurodegenerativas. Así, el estudio inicial de las afasias abrió el camino a descubrimientos importantes relacionados con la base neurológica del lenguaje (21). En primer lugar, indicó que en la mayoría de las personas el lenguaje depende principalmente de estructuras en el hemisferio izquierdo del cerebro. Prácticamente todas las personas diestras y la mayoría de las zurdas tienen dominancia de la parte izquierda del cerebro para el lenguaje. En total, aproximadamente el 96% de las personas depende del hemisferio izquierdo para la parte del lenguaje relacionada con la gramática, el léxico, la unión de fonemas y la producción fonética. Incluso los lenguajes basados en signos que dependen de signos visuales más que de signos auditivos y hablados, dependen del hemisferio izquierdo. Por otra parte, los estudios iniciales de pacientes con

afasia indicó que el daño en dos áreas corticales, una en la región frontal lateral y otra en el lóbulo temporal superior posterior, estaba asociado con un defecto del lenguaje con un perfil lingüístico diferente. Estas dos áreas corticales son el área de Broca (31) y el área de Wernicke (32).

Estos descubrimientos permitieron a los neurólogos desarrollar un modelo de lenguaje que se conoce como el modelo de Wernicke-Geschwind (21) en cuya versión inicial se proponía que hay dos áreas en el cerebro, la de Wernicke y la de Broca, que son las que procesan las imágenes acústicas de las palabras y la articulación de las palabras, respectivamente. Por otra parte, el fascículo arcuato, con una trayectoria unidireccional, llevaría la información desde el área de Wernicke al área de Broca. Finalmente, ambas áreas interaccionarían con las áreas de asociación polimodal. Así, cuando una palabra hablada se procesa en la trayectoria auditiva y las señales auditivas llegan al área de Wernicke, el significado de la palabra sería evocado cuando se activasen las estructuras del cerebro fuera del área de Wernicke. De un modo similar, conceptos no verbales se convierten en imágenes acústicas en el área de Wernicke y se transforman en palabras cuando dichas señales son transferidas al área de Broca a través del fascículo arcuato. Este modelo inicial ha sido mejorado fundamentalmente debido a la implantación de nuevas tecnologías, en particular la tomografía de emisión de positrones (PET), las imágenes de resonancia magnética funcional (MRI) y los potenciales evocados (ERP). Estas técnicas han contribuido a definir mejor las áreas importantes para la ejecución de las tareas del lenguaje. Así, se han encontrado regiones adicionales en el hemisferio izquierdo, tanto corticales como subcorticales, que están implicadas de un modo importante en el procesamiento del lenguaje. Aquí se incluyen zonas corticales que se asocian en un grado mayor en las regiones frontal izquierda, temporal y parietal, que parecen mediar entre los conceptos y el lenguaje; corteza seleccionada en la región insular izquierda que se cree que está relacionada con la articulación de la palabra; y las áreas prefrontal y cingulada que implementan el control de los procesos de memoria y de atención.

La estructura moderna derivada de todo este trabajo sugiere que en la percepción y producción del lenguaje hay tres grandes sistemas que interaccionan estrechamente. Un sistema está formado por las áreas del lenguaje de Broca y Wernicke, áreas seleccionadas de la corteza insular, y los ganglios basales. Todas estas estructuras constituyen un sistema de implementación del lenguaje. El sistema de implementación analiza las señales auditivas que llegan para activar el conocimiento conceptual, asegurando también la construcción fonemática y gramatical así como el control de la articulación. Este sistema de implementación está rodeado de un segundo sistema, el sistema de mediación, formado por numerosas regiones separadas en las cortezas temporal, parietal y frontal.

Las regiones de mediación actúan como intermediarios entre el sistema de implementación y un tercer sistema, el sistema conceptual, que consta de una serie de regiones distribuidas a través del resto de las cortezas de asociación de orden mayor, y que determinan el conocimiento conceptual.

El estudio de los distintos tipos de afasia, sus efectos y las regiones que están afectadas en el cerebro, han supuesto un avance considerable en relación con las áreas críticas del cerebro relacionadas con el lenguaje.

3.1.1. Afasia de Broca

La afasia de Broca es un síndrome que resulta del daño en el área de Broca, los campos frontales que la rodean, la materia blanca subyacente, la ínsula y los ganglios basales, así como una porción pequeña del giro temporal anterior superior. Los pacientes tienen un habla laboriosa y lenta, su articulación es defectuosa, y carecen de la entonación melódica del habla normal. Sin embargo, los pacientes son capaces de comunicarse oralmente, aun cuando sus palabras son difíciles de entender, porque la selección de las mismas, especialmente la de los nombres, es frecuentemente correcta. Los verbos y las conjunciones son seleccionados deficientemente, e incluso pueden faltar en la frase. Otro síntoma importante de la afasia de Broca es un defecto en la capacidad de repetir frases complejas. Aunque parecen comprender las palabras y las frases que oyen, la comprensión es solamente parcial.

La afasia de Broca es, por tanto, no solamente un desorden en la capacidad de la palabra sino que incluye deficiencias en el procesamiento sintáctico. La mayor dificultad sintáctica en la afasia de Broca es la unión de elementos en las distintas partes de la frase que deben referirse a la misma entidad. El conjunto de los defectos que se observan en los pacientes con afasia de Broca sugiere que el área de Broca y las regiones asociadas pueden participar en la memoria oral cercana que se requiere para la comprensión de las frases. Estudios recientes de imagen funcional del cerebro usando PET muestran que el nivel de activación de una subregión del área de Broca aumenta cuando una persona tiene que entender frases similares con interrupciones más cortas.

Las estructuras que suelen estar dañadas en la afasia de Broca pueden formar parte de una red neuronal implicada tanto en el ensamblaje de fonemas en palabras, como en la de éstas en frases. Se piensa que esta red está implicada en aspectos del lenguaje que incluyen la estructura gramatical de las frases y el uso apropiado del vocabulario de la gramática y los verbos (21).

En un estudio más reciente en el que se utilizó la técnica de estimulación magnética transcraneal (TMS) para clarificar el papel del área de Broca, y más específicamente, el giro frontal inferior izquierdo, se contrastaron frases que requerían decisiones sintácticas con otras que requerían decisiones semánticas. Los resultados suministraron evidencia directa de la implicación del giro frontal inferior izquierdo en el proceso sintáctico (33).

3.1.2. Afasia de Wernicke

Este tipo de afasia está causada generalmente por daños en el sector posterior de la corteza de asociación auditiva izquierda, aunque en algunos casos severos también está implicado el giro temporal medio y el cuerpo calloso. El habla de los pacientes con afasia de Wernicke es melódica y se produce sin esfuerzo. Sin embargo, el contenido es a menudo ininteligible debido a errores frecuentes en la elección de palabras. Estos pacientes a menudo cambian el orden de los sonidos individuales y de los grupos de sonidos, y los añaden o los quitan a una palabra de manera que se distorsiona el fonema. Estos errores se denominan parafrasis fonemáticas. Estos pacientes también tienen dificultad en comprender las frases dichas por otros. Actualmente se piensa que el área de Wernicke es parte de un procesador de sonidos hablados que asocia los sonidos con los conceptos. Este proceso implica, además, todas las partes del cerebro que ayudan a la gramática, la atención, el conocimiento social y el conocimiento de los conceptos que corresponden a los significados de las palabras en las frases (21).

3.1.3. Afasia de conducción y afasia global

Los pacientes con afasia de conducción comprenden frases simples y son capaces de expresarse de un modo inteligible pero, como en el caso de las afasias de Broca y de Wernicke, no pueden repetir frases al pie de la letra, no pueden ensamblar fonemas eficientemente (produciendo así muchas parafrasis fonemáticas) y no pueden nombrar fácilmente imágenes y objetos. Este tipo de afasia está causado por daños en el giro temporal superior izquierdo y en el lóbulo parietal inferior.

Por otra parte, la llamada afasia global es una combinación de las afasias de Broca, de Wernicke y de conducción. Los pacientes con afasia global pierden totalmente la capacidad de comprender el lenguaje, formular palabras y repetir frases. La misma palabra puede repetirse de un modo apropiado o inapropiado para tratar de comunicar una idea. Sin embargo, estos pacientes tienen preservadas otras capacidades como el habla automática, rutinas como recitar los días de la semana, y la capacidad de cantar melodías aprendidas previamente. Este tipo de afasia está causada por daños en la región anterior del lenguaje y en el ganglio basal e ínsula (como en la afasia de Broca), el giro temporal inferior (como en la afasia de conducción), y en las regiones posteriores del lenguaje (como en la afasia de Wernicke) (21).

Se ha discutido durante mucho tiempo si la recuperación de la afasia después de lesiones periféricas en torno al surco de Silvio está mediada por la conservación de zonas del lenguaje del hemisferio izquierdo o por las regiones homólogas del hemisferio derecho. Mediante la técnica de PET, Mariacristina Musso y colaboradores (34) investigaron los cambios a corto plazo en la red cortical implicada en la comprensión del lenguaje durante la recuperación de la afasia. En doce medidas consecutivas de flujo sanguíneo cerebral regional, cuatro pacientes con afasia de Wernicke, causada por un infarto arterial cerebral medio izquierdo, fueron sometidos a un ejercicio de comprensión del lenguaje, observándose una mejoría significativa en todos ellos. Las regiones que se correlacionaban mejor con la mejoría en la comprensión verbal inducida por la enseñanza fueron la parte posterior del giro temporal superior derecho y el precuneo izquierdo. Por tanto, el estudio apoya el papel del hemisferio derecho en la recuperación de la afasia y demuestra que la mejoría en la comprensión auditiva inducida por un entrenamiento específico está asociada con la reorganización funcional del cerebro.

3.2. Otras áreas del cerebro importantes para el lenguaje

Hasta recientemente, las cortezas temporal anterior e inferotemporal, tanto en el hemisferio izquierdo como en el derecho, no se habían asociado con el lenguaje. Actualmente se conoce que el daño en la corteza temporal izquierda causa defectos graves en la expresión de palabras sin que éstos estén acompañados de dificultades gramaticales, fonemáticas y fonéticas. Cuando el daño está restringido al polo temporal izquierdo el paciente tiene dificultad para recordar los nombres de lugares únicos y de personas, pero no de cosas comunes. Cuando las lesiones implican el sector temporal medio izquierdo el paciente tiene dificultad para recordar palabras de determinados tipos de cosas, como herramientas y utensilios, pero no para recordar palabras de cosas naturales o entidades únicas. El recuerdo de palabras que expresan acciones o relaciones especiales es normal. Estos hallazgos sugieren que la corteza temporal izquierda contiene la clave neuronal que da acceso a palabras que indican categorías de cosas, pero no a palabras que indican las acciones de las cosas o sus relaciones con otras entidades.

Otra área interesante es una pequeña sección de la ínsula, que es la isla de la corteza que está encerrada dentro de los hemisferios cerebrales. Esta área parece ser importante para planear o coordinar los movimientos articulados necesarios para hablar. Los pacientes que tienen lesiones en esta área tienen dificultades para pronunciar fonemas en el orden apropiado, y producen combinaciones de sonidos que se aproximan a la palabra adecuada. Estos pacientes no tienen dificultad en percibir los sonidos hablados o en reconocer sus propios errores, y no tienen problema en encontrar la palabra, sino en decirla.

Por otra parte, las cortezas frontales del hemisferio izquierdo juegan un papel importante en la iniciación y mantenimiento del habla. El daño en estas áreas no causa una afasia propiamente dicha, pero afecta la iniciación del movimiento (aquinesia) y produce mutismo, es decir, ausencia total del habla.

3.3. Función del hemisferio cerebral derecho

Como ya he indicado, en casi todas las personas diestras y en una mayoría de las zurdas, las capacidades lingüísticas están concentradas en el hemisferio izquierdo. Sin embargo, el hemisferio derecho también tiene una función en el lenguaje. En particular, es importante en la prosodia comunicativa y emocional (fuerza, tiempo y entonación). Pacientes con lesiones en el hemisferio anterior derecho pueden producir entonaciones incorrectas, y los que tienen lesiones en la parte posterior derecha tienen dificultad para interpretar el tono emocional de otros. Además, el hemisferio derecho tiene una función en la pragmática del lenguaje, ya que pacientes con lesiones en el mismo tienen dificultad para incorporar frases en una conversación coherente y para usar el lenguaje adecuado en un ambiente social. A menudo no entienden las bromas.

Cuando a adultos que tienen una enfermedad neurológica severa se les quita todo el hemisferio izquierdo, sufren una pérdida del lenguaje permanente y total. Al contrario, cuando a un niño se le quita el hemisferio izquierdo, aprende a hablar correctamente. Esto sugiere que existe un periodo crítico para el desarrollo del lenguaje en la infancia. Se sabe que los niños pueden aprender perfectamente varios idiomas mientras que la mayoría de los adultos que aprenden un nuevo idioma mantienen un acento extranjero y cometen frecuentes errores gramaticales. Cuando los niños son privados de la exposición al lenguaje porque sus padres son sordos, pueden asimilarlo totalmente si se les expone al lenguaje antes de la pubertad pero son sorprendentemente ineptos si la exposición se hace posteriormente.

A pesar de la notable capacidad del hemisferio derecho para asumir la responsabilidad del lenguaje, parece mucho menos adecuado para esta tarea que el hemisferio izquierdo. Un estudio realizado con niños que carecían de uno de los hemisferios reveló que los que solo tenían el hemisferio derecho comprendían la mayoría de las frases en una conversación pero tenían problemas en interpretar construcciones más complejas, como por ejemplo las frases en la voz pasiva. Por el contrario, los niños que solo tenían el hemisferio izquierdo no tenían dificultades, incluso con las frases complejas.

3.4. Defectos en lectura y escritura: alexia y agrafia

Ciertas lesiones en el cerebro de los adultos causan alexia, que es una desorganización en la capacidad de leer, o agrafia, que afecta a la capacidad de escribir. Los dos defectos pueden aparecer juntos o separados, y pueden estar o no relacionados con la afasia. Puesto que la lectura apareció recientemente en la historia de la humanidad (hace menos de 5.000 años), la alexia pura sin afasia no puede atribuirse al defecto de un sistema especial de lectura en el cerebro sino que debe estar causada por una desconexión entre el sistema visual y el de lenguaje. Puesto que la visión es bilateral y el lenguaje está lateralizado, la alexia pura resulta de la desorganización en la transferencia de la información visual a las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo (21). A finales del siglo XIX, el neurólogo francés Dejerine (35) estudió el caso de un hombre inteligente, capaz de hablar correctamente, que había perdido la capacidad de leer. Además, el paciente no podía ver colores en el campo visual derecho aunque su visión estaba intacta en ambos campos visuales. La autopsia reveló que tenía dañada un área crítica de la región occipital izquierda que desorganizaba la transferencia de señales relacionadas visualmente desde ambas cortezas visuales, izquierda y derecha, a las áreas del lenguaje en el hemisferio izquierdo. Por otra parte, estudios mediante PET han mostrado que la lectura de palabras activa selectivamente las áreas corticales de la izquierda anteriores a la corteza visual.

3.5. Disociación entre elementos del cerebro implicados en nombres y en verbos

El paciente Boswell ya mencionado y otro conocido como AN-1033 eran capaces de comunicar verbos de un modo normal, pero ambos tenían defectos para decir nombres. Por otra parte, el procesamiento del lenguaje era normal, es decir no tenían defectos en gramática, morfología, implementación fonética o prosodia; su lectura y escritura eran también normales. Sin embargo, otro paciente conocido como KJ-1360 tenía el defecto contrario. La comunicación de los nombres comunes y propios no estaba alterada, pero la de los verbos era defectuosa. En conjunto, los hallazgos en estos pacientes indican una doble disociación entre comunicación de verbos y nombres. En los pacientes Boswell y AN-1033 las lesiones estaban localizadas fuera de la llamada área del lenguaje, donde el daño está asociado con la afasia. En concreto, la región dañada en los dos pacientes estaba localizada en el lóbulo temporal medio y anterior izquierdo, sector del hemisferio izquierdo que contiene sistemas para la comunicación de nombres que denotan entidades concretas. Antonio Damasio y Daniel Tranel (36) proponen que estos sistemas no son esenciales para la expresión de verbos y no están implicados en la implementación vocal de las palabras. Estos sistemas tienen un papel doble para los nombres concretos y promueven la reconstrucción de una palabra después del procesamiento de las

características sensomotoras de la entidad denotada por esa palabra. Los hallazgos con el paciente KJ-1360, cuya lesión está en la corteza premotora izquierda, sugieren que los sistemas de mediación equivalentes para los verbos están localizados en la región frontal izquierda.

Por otra parte, Hanna Damasio y colaboradores (37) realizaron dos estudios paralelos con la técnica PET, una en pacientes neurológicos con lesiones cerebrales, y otra en individuos normales. La tesis de estos autores es que la comunicación de palabras que denotan entidades pertenecientes a tres categorías conceptuales distintas -personas únicas, animales distintos e instrumentos distintos- depende de regiones separables en las cortezas de orden superior del lóbulo temporal izquierdo. En el estudio con 127 pacientes con lesiones cerebrales focales se encontró una buena correlación entre los defectos de comunicación de palabras relacionadas con categorías y los sitios neuronales en el lóbulo temporal izquierdo. En el estudio con nueve personas normales se encontró activación diferencial en el lóbulo temporal izquierdo. El conjunto de los resultados indicaron que el proceso normal de expresión de palabras que denotan entidades concretas depende de regiones múltiples del hemisferio cerebral izquierdo, localizadas fuera de las áreas clásicas del lenguaje. Más aún, regiones separables anatómicamente tienden a procesar palabras para distintas clases de conceptos. En otros estudios (38) se ha observado un papel para el polo temporal izquierdo en la expresión de palabras para entidades únicas. Las cortezas localizadas en el polo temporal izquierdo se han asociado con la capacidad de nombrar personas únicas a partir de caras. Mediante experimentos de imagen de PET se trató de probar la hipótesis de que el efecto de asociación está relacionado con la especificidad de la tarea de expresar la palabra. A personas normales se les pidió que nombraran entidades únicas partiendo de dos categorías conceptuales: acontecimientos importantes y caras famosas. De acuerdo con la hipótesis, el nombramiento de entidades en ambas categorías se asoció con aumento en la actividad en el polo temporal izquierdo. La expresión de nombres de personas únicas y de nombres de acontecimientos únicos activan la misma región del cerebro. Estos hallazgos son consistentes con la noción de que la actividad del polo temporal izquierdo está ligada al nivel de especificidad de la expresión de la palabra más que a la clase de concepto al cual pertenece el estímulo.

3.6. Localización del componente oral de la memoria

Cuando se repiten palabras mentalmente, por ejemplo números de teléfono, éstos se pueden mantener en la memoria casi indefinidamente. Este proceso incluye un sistema de repetición subvocal y un almacenamiento fonológico. Para estudiar la correlación neuronal de este modelo de memoria verbal a corto plazo, Eraldo Paulesu y colaboradores (39) midieron el flujo de sangre cerebral regional -un índice de actividad neuronal- en voluntarios a los que se mandó realizar una tarea que implicaba ambos componentes del circuito de articulación (la memoria a corto plazo para letras), y una tarea que implicaba solamente el sistema de repetición subvocal. Los estímulos se presentaron de un modo visual y las personas no hablaban. Los resultados de la distribución del flujo sanguíneo cerebral indicaron que el almacenamiento fonológico está localizado en el giro supramarginal izquierdo mientras que el sistema de repetición subvocal está asociado con el área de Broca.

3.7. Región del cerebro implicada en la coordinación de la articulación de la palabra

La palabra requiere una compleja planificación y coordinación de los movimientos de la boca y de la lengua. Ciertos tipos de daño cerebral pueden dar lugar a la apraxia del habla, en la que los pacientes tienen defectos en su capacidad de coordinar movimientos relacionados con la palabra, pero no está afectada su capacidad para percibir sonidos de palabras, incluidos sus propios errores. En un estudio realizado por Nina Dronkers (40), se compararon las lesiones cerebrales de 25 pacientes con apoplejía que tenían un defecto en la planificación motora de los movimientos de articulación, con lesiones de 19 pacientes sin tales defectos. Se encontró una clara disociación entre los dos grupos. Todos los pacientes con defectos en la planificación de la articulación tenían lesiones que incluían una región discreta en el giro precentral izquierdo de la ínsula, un área cortical debajo del lóbulo temporal

y frontal. Esta área estaba intacta en todos los pacientes sin dichos defectos en la articulación. Por tanto, esta área parece estar especializada en la planificación motora del habla.

3.8. Dislexia

La dislexia es un desorden por el que los niños tienen dificultades en aprender a leer y a deletrear a pesar de que tienen una visión y audición normales, una educación adecuada, y un coeficiente de inteligencia normal. Muchos niños con dislexia tienen tendencia a leer las palabras al revés y tienen dificultad para distinguir letras que son imágenes especulares, tanto en la lectura como en la escritura. Estos errores, junto al elevado número de zurdos entre los disléxicos, sugiere que la dislexia puede implicar un déficit en el desarrollo de la especialización hemisférica. Se piensa que la migración de neuronas a la corteza temporal izquierda durante el desarrollo puede haberse retrasado en algunos pacientes disléxicos.

Está bien establecido que la dislexia es una característica hereditaria con una base neurológica. En un trabajo reciente, el equipo de Anthony Monaco (41) ha realizado por primera vez un estudio de localización cuantitativa del rasgo que produce dislexia en un número elevado de familias del Reino Unido y de Estados Unidos. La evidencia obtenida es que la lectura de palabras únicas está ligada al cromosoma 18 (18p 11.2). Medidas relacionadas con procesos fonológicos y ortográficos también mostró su relación con el mismo locus. Parece, por tanto, que este locus 18p 11.2 se relaciona con un factor de riesgo para padecer dislexia, que influye en diversos procesos relacionados con la lectura.

4. GENES DEL LENGUAJE

El lenguaje es una característica exclusivamente humana que ha sido con toda probabilidad un requisito necesario para el desarrollo de su cultura. La posibilidad de desarrollar un habla articulada se basa en capacidades, tales como el control fino de la laringe y la boca (42) de las que carecen los chimpancés y otros monos de tamaño grande.

Uno de los motivos más frecuentes de incapacidad para aprender son los defectos en el lenguaje y en el habla. Se estima que entre un 2 y un 5% de niños que, por otra parte, son normales, tienen dificultades significativas en la adquisición del lenguaje, a pesar de que tienen una inteligencia adecuada, además de las oportunidades necesarias.

Como ya he comentado, el estudio del lenguaje divide a los investigadores en dos grupos: los que creen que la capacidad del lenguaje es innata en la biología humana y los que piensan que se produce como consecuencia de nuestras relaciones sociales. La controversia se centra en las teorías avanzadas por Chomsky en 1959 (22) en las que postula que los humanos poseen una "gramática universal" incorporada, es decir una serie de reglas sobre la estructura del lenguaje. Michael Tomasello, un psicólogo del Instituto Max Planck de Antropología Evolucionista en Leipzig, cree que nuestra capacidad para usar símbolos abstractos es lo que distingue a los humanos de otros animales, y que es probable que esté de alguna forma codificado genéticamente (43). Por otra parte, Martín Nowak, que estudia la evolución del lenguaje en la Universidad de Princeton, dice: "No creo que haya genes para el lenguaje, sino más bien que los genes determinan la construcción de estructuras cerebrales que informan a los niños; es imposible aprender a hablar si se carece de una estructura del cerebro definida para ello" (43). Además, los estudios con gemelos han suministrado evidencia fuerte a favor de influencias genéticas en los desórdenes del habla y del lenguaje (44).

Si el lenguaje es el resultado de la existencia de estructuras especializadas en el cerebro y si estas estructuras específicas del lenguaje están codificadas genéticamente podría esperarse que se encontrase evidencia de la herencia genética en el lenguaje. En estudios revisados por Karin Stromswold (45) de familias con desórdenes del lenguaje se llega a la conclusión de que se deben, al menos en parte, a factores heredables. Sin embargo, también se puede añadir que puede haber un

efecto sinérgico entre los factores genéticos y ambientales ya que los niños que tienen riesgo genético de desarrollar desórdenes en el lenguaje son particularmente sensibles a ambientes lingüísticos de bajo nivel.

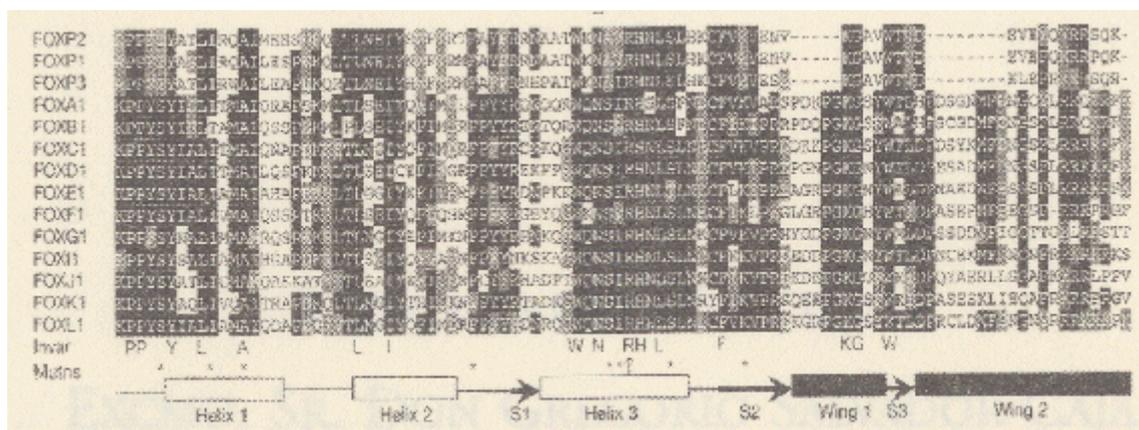
Es particularmente interesante el estudio de una familia (llamada KE) a lo largo de tres generaciones que ha suministrado los primeros datos sobre la existencia de un gen que afecta al lenguaje (46). Aproximadamente la mitad de sus miembros (15 de 29) están afectados por un defecto grave de habla y lenguaje, que se transmite familiarmente con un patrón de herencia correspondiente a un único gen dominante autosómico. Los miembros afectados de la familia tienen defectos en muchos aspectos del lenguaje, por ejemplo en la selección y secuencia de los movimientos bucofaciales finos que son necesarios para la articulación, lo que se conoce como dispraxia verbal. También tienen deficiencias en varios aspectos del procesamiento del lenguaje, tales como la capacidad de separar palabras en sus fonemas, así como en diversas capacidades gramaticales que incluyen la producción y comprensión de inflexiones de la palabra y de la estructura sintáctica. Es decir, los miembros afectados de esta familia tienen deficiencias en muchos aspectos del lenguaje, pero sus dificultades principales están en el área de la expresión y articulación del lenguaje. Aunque la media del coeficiente de inteligencia no verbal de los miembros de la familia afectados es menor que la de los miembros no afectados, está dentro del rango normal. Estudios funcionales y estructurales de imágenes cerebrales de los miembros afectados de la familia sugirieron que el ganglio basal puede ser un sitio de patología bilateral asociada con la deficiencia.

En un primer intento de localización genética del defecto de la familia KE, el equipo dirigido por Monaco limitó el locus responsable, al que llamaron SPCH1, a una región de 5.6 centiMorgan en el cromosoma 7q31 (47). Con la información de la secuencia del genoma humano este equipo pudo construir un mapa genético de esta región, que contenía más de 70 genes (48). La investigación adicional de un nuevo paciente, llamado CS, con un defecto de lenguaje y palabra similar al de la familia KE, indicó que en este caso el defecto genético consistía en una translocación (anormalidad cromosómica en la cual un cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma), que implicaba a la región SPCH1 (48). Más recientemente, el mismo equipo de Monaco demostró que el punto de ruptura en este caso de translocación está localizado en un nuevo gen llamado FOXP2, que está también afectado por una mutación puntual en los miembros de la familia KE que padecen el defecto (49). El gen afectado codifica a un miembro de una gran familia de factores de transcripción denominados FOX que contienen dominios de unión a ADN. Muchos genes FOX están implicados en la regulación de la expresión de otros genes durante el desarrollo del embrión. La mutación de un solo nucleótido en la familia KE se transmite con el defecto de lenguaje y habla; es decir, todas las personas afectadas de la familia, y ninguna de las no afectadas, llevan esta mutación. Además, esta mutación no está presente en otros 400 cromosomas control estudiados. La mutación da lugar a un cambio de un aminoácido que está conservado en todas las proteínas FOX cuya secuencia se conoce (ver Figura 1). Este aminoácido es la arginina 553 que está sustituida por una histidina. La mutación tiene lugar en la hélice 3, que es la más conservada del dominio de unión al ADN en las proteínas FOX, y es la que interacciona con el surco mayor del ADN. La hipótesis es que tanto en la familia KE como en el caso CS no se sintetiza suficiente proteína FOXP2 funcional durante el desarrollo del cerebro fetal, lo que origina un desarrollo anormal de estructuras neuronales que son importantes para el habla y el lenguaje.

Este es el primer caso de una relación directa entre un defecto del habla y del lenguaje y un gen específico, lo que abre excelentes vías de investigación respecto al desarrollo de los circuitos neuronales que son relevantes para dichos procesos. Sin embargo, es importante señalar que éste probablemente sea sólo uno de los muchos genes distintos implicados en el habla y el lenguaje. El equipo de Mónaco está estudiando diferentes familias que tienen defectos de lenguaje, dislexia o autismo para determinar factores genéticos posiblemente implicados en dichos desórdenes.

Figura 1

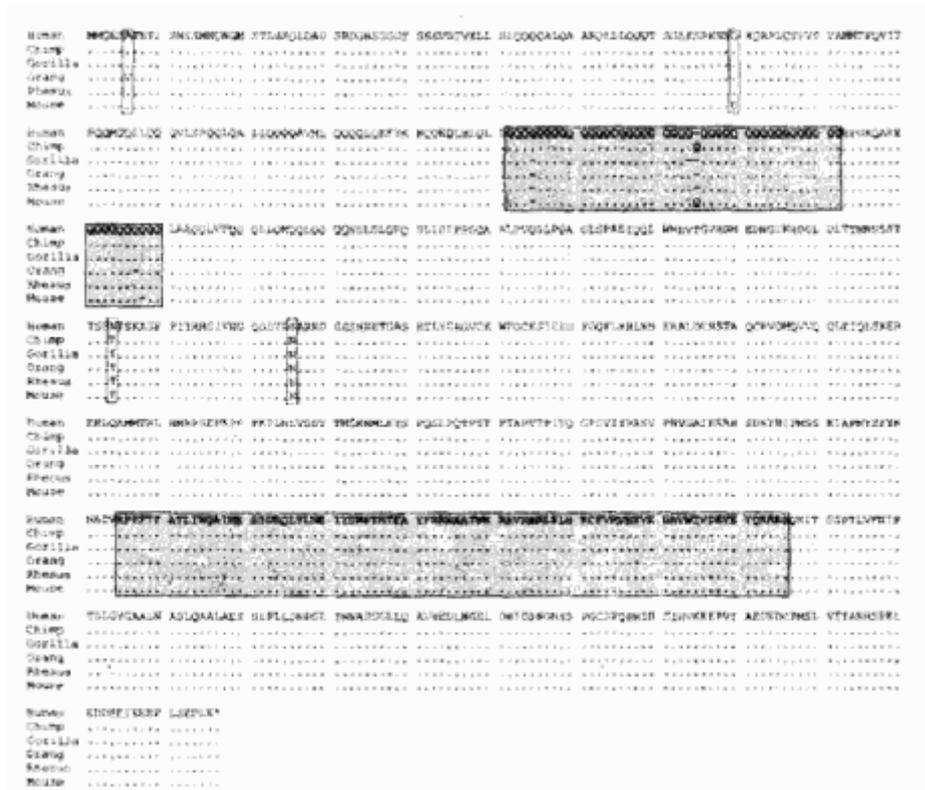
Secuencia del dominio de unión al ADN de diversas proteínas de la familia FOX. Helix indica estructura de hélice. Wing indica estructura en forma de lazo. La arginina 553, localizada en la hélice 3, está señalada con una fecha.



En relación con el gen *FOXP2*, el equipo de Monaco, en colaboración con Svante Pääbo del Instituto Max-Planck de Antropología Evolutiva en Leipzig, han hecho un análisis comparativo de dicho gen en distintos humanos, en primates y en ratones (50). El gen *FOXP2* existe en todos los mamíferos y, además, es casi idéntico en todos ellos. De los 715 aminoácidos que forman parte de la proteína codificada por el gen *FOXP2*, el humano y el ratón solo difieren en tres de esos aminoácidos (ver Figura 2).

Figura 2

Secuencia de aminoácidos de la proteína *FOXP2* de los humanos comparada con la de otros animales. Están recuadradas y sombreadas dos regiones que contienen poliglutamina (Q), así como el dominio de unión a ADN. Por otra parte, aparecen recuadrados los cuatro aminoácidos que varían en algunos de los casos cuya secuencia se compara.



Cuando se compara una colección de 1.880 genes humanos y de ratón, la proteína FOXP2 es de las más conservadas. Por otra parte, las proteínas FOXP2 del chimpancé, el gorila y el macaco *rhesus* son idénticas entre si y tienen un aminoácido diferente a la proteína del ratón y dos respecto a la proteína humana; el orangután tiene una diferencia adicional con las proteínas del ratón y la humana (ver Figura 2). Por tanto, aunque la proteína FOXP2 está muy conservada, dos de los tres aminoácidos diferentes entre la proteína de humanos y del ratón ocurrieron en el linaje humano después de la separación del antecesor común con el chimpancé. Los dos aminoácidos distintos se encuentran en el exon 7 del gen *FOXP2* y corresponden a un cambio de treonina a asparagina y otro de asparagina a serina en las posiciones 303 y 325, respectivamente. Es interesante señalar que el cambio que ocurre en la proteína humana en la posición 325 (asparagina a serina) origina un posible sitio de fosforilación por la proteína quinasa C. Se ha observado que la fosforilación de factores de transcripción del tipo FOX puede constituir un mecanismo importante en la regulación de la transcripción (51,52).

El estudio de la secuencia del exon 7 correspondiente en 44 cromosomas humanos que provenían de distintos continentes indicó que no existía ningún polimorfismo de aminoácidos. En otro estudio se analizó la secuencia completa del gen *FOXP2* en 91 personas europeas independientes, no encontrándose ningún cambio de aminoácidos (53). Teniendo en cuenta que los dos aminoácidos que son específicos de la proteína FOXP2 de humanos se han encontrado en 226 cromosomas humanos, se puede sugerir que dichos aminoácidos se han fijado en la especie humana.

Por otra parte, personas con rotura en el gen *FOXP2* debido a translocación cromosómica, que tienen numerosas dificultades en los aspectos expresivos y receptivos de la gramática y el lenguaje, están afectadas en la selección y secuencia de los movimientos orofaciales finos (54), que es una capacidad típica de los humanos que no tienen los monos de gran tamaño. En el trabajo citado de los grupos de Monaco y Pääbo (50) se especula con la posibilidad de que, quizás, la variación de uno o de los dos aminoácidos de FOXP2 afecten a la capacidad de una persona para controlar los movimientos orofaciales y para desarrollar un lenguaje hablado eficiente. Si esto fuese así, el momento en el que la variante de FOXP2 se fijase en la población humana podría estar relacionado con la evolución del lenguaje. En el trabajo de los grupos de Monaco y Pääbo sugieren que la fijación de dichos aminoácidos ocurrió durante los últimos 200.000 años, es decir concomitante con o subsiguiente a la emergencia de los humanos anatómicamente modernos (55). Esto es compatible con un modelo en el cual la expansión de los humanos modernos se aceleró por la aparición de un lenguaje hablado más eficiente (55). Sin embargo, todavía hay que determinar las funciones normales de las proteínas FOXP2 humanas y del chimpancé para establecer dicha relación.

Ciertamente, *FOXP2* es una pieza importante en el enigma genético del lenguaje. Pero la mayoría de los defectos genéticos no son tan graves como los de la familia KE, y los patrones hereditarios en la mayoría de las familias con defectos de lenguaje son más complejos. Monaco y colaboradores están estudiando también los genomas de otras familias. Por otra parte, tenemos que entender cómo los genes dan lugar a la estructura del cerebro y cómo la estructura de nuestro cerebro da lugar al lenguaje. La investigación está en sus comienzos y aún pueden tardarse muchos años para entender el proceso.

La red de los genes del lenguaje puede ser como un árbol. Los genes del tipo *FOXP2* podían estar en el tronco, cuya eliminación daña muchos aspectos del lenguaje. Otros genes podían estar implicados en aspectos más finos tales como la gramática; la eliminación de éstos sería como podar una rama del árbol. La psicóloga Heather van der Lely, de la Universidad del Colegio de Londres, investiga con niños que son capaces de decir y entender palabras individuales normalmente pero que, como en el caso de los adultos normales que aprenden una lengua extranjera, no son capaces de dominar la gramática, y en particular, cambian los tiempos de los verbos. A estos niños hay que enseñarles de un modo explícito las reglas del lenguaje. Estos son las clases de defectos "puros" de lenguaje que deben correlacionarse con el defecto de un gen. Ellos conducen, según van der Lely, a circuitos gramaticales especializados en el cerebro y a genes que controlan su desarrollo (43). Sin

embargo, no existe unanimidad en los investigadores. Según Bruce Tomblin: "es difícil creer que tengamos genes implicados en influir en el cerebro en modos tan específicos que afecten al lenguaje y solo a éste". Más bien piensa que "existen mecanismos cognoscitivos más generales, algunos de los cuales pueden ser más importantes que otros para el lenguaje" (43).

Las personas difieren ampliamente en su capacidad lingüística, en la edad a la que empiezan a hablar y en la velocidad con la que dominan el lenguaje. Robert Plomin piensa que el desarrollo del lenguaje está controlado por un número de genes, cada uno con un pequeño efecto, que trabajan en muchas pequeñas zonas del cerebro. El lenguaje no sería, para Plomin, algo que se tiene o que falta. Todos estos genes intervienen para que cada persona tenga un lugar en la escala de capacidad lingüística (43). Plomin está implicado en el estudio de 16.000 pares de gemelos en Gran Bretaña y ha encontrado un fuerte componente hereditario en los desórdenes del lenguaje, aunque aún no ha encontrado los genes responsables de los mismos.

Por otra parte, sería de un gran interés estudiar los genes y los cerebros de lingüistas especialmente dotados o de personas que pueden hablar fluidamente diferentes idiomas. Según la psicóloga Stromswold, un número sorprendente de lingüistas profesionales son descendientes de lingüistas. Estos estudios podrían revelar otras contribuciones genéticas en la adquisición del lenguaje (43).

5. CONCLUSIONES

En la segunda mitad del siglo XX se progresó de un modo espectacular en el conocimiento del lenguaje de la genética, es decir cómo se traduce la información contenida en el ADN para dar lugar a las proteínas. Sin embargo, aún quedan preguntas importantes para las que todavía no existe respuesta. Una de ellas es entender las reglas que traducen una secuencia lineal de aminoácidos en las proteínas a una forma tridimensional con una función específica.

Asimismo, el entender las reglas del procesamiento de los ARN mensajeros para dar lugar a proteínas distintas, o las complejas redes de regulación en la expresión de los genes. La investigación que se está realizando en estas áreas debe llevar, en un futuro próximo, a una respuesta a muchas de las preguntas relacionadas con el lenguaje de la genética.

Por otra parte, el estudio del proceso de lenguaje ha progresado mucho en el último siglo, aunque los retos son aún enormes. Los descubrimientos esenciales de Broca y de Wernicke han llevado a una mejor comprensión de los procesos lingüísticos y a un reconocimiento de los modos complejos en los cuales se interconectan con los sistemas para la percepción, el control motor, el conocimiento conceptual, y la atención.

Diversos desarrollos técnicos ofrecen la esperanza de un progreso mayor en el futuro inmediato. Por ejemplo, mejoras en las imágenes anatómicas permitirán delinear las lesiones que afectan a las características específicas de la capacidad de lenguaje de un modo más preciso y consistente. Por otra parte, las medidas de la actividad cerebral en personas normales usando tomografía de emisión de positrones, imagen de resonancia magnética, y magnetoencefalografía tendrán una mayor importancia en los años próximos. En paralelo, los lingüistas y psicólogos experimentales suministrarán información más precisa y consistente en relación con los defectos funcionales mediante análisis lingüísticos más sofisticados y aplicados más sistemáticamente. Pero en particular, este siglo que acabamos de comenzar nos traerá el conocimiento de los factores genéticos implicados en el lenguaje y del papel que juegan en la adquisición de los distintos aspectos del mismo. La genética también nos traerá el conocimiento de las claves de la adquisición del lenguaje por la especie humana y de su evolución.

El progreso de la comprensión del lenguaje es importante para el avance del conocimiento básico, y es indispensable para el tratamiento de los pacientes con distintos tipos de desórdenes del lenguaje y con afasia. Sin embargo, la asombrosa proeza del lenguaje es demasiado compleja para ser comprendida con las herramientas de una única especialidad académica o médica. Sin duda, la contribución de varias disciplinas al estudio de los procesos neuronales fundamentales pueden dar lugar a importantes avances en el futuro que nos permitan responder a las numerosas preguntas aún existentes relacionadas con el lenguaje y su genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. AVERY, D.T.; MACLEOD, C.M., and MCCARTHY, M. (1944). "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III". *J. Exp.Med.* 79:137-157.
2. NIRENBERG, M.W., and MATTHAEI, J.H. (1961). "The dependence of cellfree protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides". *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 47:1588-1602.
3. MATTHAEI, J.H.; JONES, O.W.; MARTIN, R.G, and NIRENBERG, M. (1962). "Characteristics and composition of RNA coding units". *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 48:666-677.
4. LENGYEL, P.; SPEYER, J.F., and OCHOA, S. (1961). "Synthetic polynucleotides and the amino acid code". *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 47:1936-1949.
5. NISHIMURA, S.; JONES, D.S., and KHORANA, H.G. (1965). "The *in vitro* synthesis of a copolypeptide containing two amino acids in alternating sequence dependent upon a DNA-like polymer containing two nucleotides in alternating sequence". *J.Mol.Biol.* 13:302-324.
6. BRENNER, S.; JACOB, F., and MESELSON, M. (1961). "An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis". *Nature* 190:576-581.
7. HOAGLAND, M.B.; KELLER, E.B., and ZAMECNIK, P.C. (1956). "Enzymatic carboxyl activation of amino acids". *J. Biol.Chem.* 218:345-358.
8. FRISCHMEYER, P.A.; VAN HOOFF, A.; O'DONNELL, K.; GUERRERIO, A.L.; PARKER, R., and DIETZ H.C. (2002). "An mRNA surveillance mechanism that eliminates transcripts lacking termination codons". *Science* 295:2258-2261.
9. BREATHNACH, R.; MANDEL, J.L., and CHAMBON, P. (1977). "Ovalbumin gene is split in chicken DNA". *Nature* 270:314-319.
10. JEFFREYS, A.J., and FLAVELL, R.A. (1977). "The rabbit beta-globin gene contains a large insert in the coding sequence". *Cell* 12:1097-1108.
11. International Human Genome Sequencing Consortium (2001). "Initial sequencing and analysis of the human genome". *Nature* 409:860-921.
12. VENTER, J.C. et al (2001). "The sequence of the human genome". *Science* 291:1304-1351.
13. WATSON, J.D., and CRICK, F.H.C. (1953). "Molecular structure of nucleic acids: a structure of deoxyribonucleic acid". *Nature* 171:737-738.
14. KORNBERG, A., and BAKER, T. (1991). *DNA replication*, 2nd ed. W.H. Freeman and Company. New York.
15. CARTEGNI, L.; Chew, S.L., and KRAINER, A.R. (2002). "Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing". *Nature Rev. Genet.* 3:285-298.
16. JACOB, F., and MONOD, J. (1961). "Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins". *J.Mol.Biol.* 3:318-356.
17. LÓPEZ DE LA PAZ, M.; LACROIX, E.; RAMÍREZ-ALVARADO, M., and SERRANO, L. (2001). "Computer-aided design of beta-sheet peptides". *J.Mol.Biol.* 312:229-246.
18. OGRYZKO, V. (1996) En: Rauch, I and Carr, G.F. (eds.). *Semiotics around the World. Synthesis in diversity.* Berlin: Monton de Gruyter. pp. 227-230.
19. DAMASIO, A.R., and DAMASIO, H. (1992). "Brain and language". *Sci.Am.* 267:88-95.
20. HAUSER, M.D.; CHOMSKY, N., and FITCH, W.T. (2002). "The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve?" *Science* 298:1569-1579.

21. DRONKERS, N.F.; PINKER, S., and DAMASIO, A. (2000). "Language and the Aphasias". En: *Principles of Neural Science*, E.R. KANDEL, J.H. SCHWARTZ and T.M. Jessell, eds. Cap. 59, pp. 1170-1187.
22. CHOMSKY, N. (1959). "Review of the book Verbal Behavior". *Language* 35: 26-58.
23. GANGER, J., and STROMSWOLD, K. (1998). "Innateness, evolution, and genetics of language". *Human Biol.* 70:199-213.
24. BLACKMORE, S. (2002). "El origen del lenguaje". En: *Ciencia y Sociedad*. Fundación Santander Central Hispano, pp. 95-107.
25. KOHLER, E.; KEYSERS, C.; UMILTA, M.A., FOGASSI, L.; GALLESE, V., and RIZZOLATTI, G. (2002). "Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons". *Science* 297:846-848.
26. PETRIDES, M., and PANDYA, D.N. (1994). "Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex". En: *Handbook of Neuropsychology*, F. Boller and G. Grafman, eds. (Elsevier, Amsterdam), pp. 17-58.
27. IACOBONI, M.; WOODS, R.P.; BRASS, M.; BEKKERING, H.; MAZZIOTTA, J.C., and RIZZOLATTI, G. (1999). "Cortical mechanisms of human imitation". *Science*, 286:2526-2528.
28. FITCH, W.J. (2000). "The evolution of speech: a comparative review". *Trends Cogn. Sci.* 4:258-267.
29. THEORET, H., and PASCUAL-LEONE, A. (2002). "Language acquisition: do as you hear". *Curr. Biol.* 12:R736-R737.
30. ENARD, W.; KHAITOVICH, P.; KLOSE, J.; ZOLLNER, S.; HEISSIG, F.; GIAVALISCO, P.; NIESELT-STRUWE, K.; MUCHMORE, E.; VARKI, A.; RAVID, R.; DOXIADIS, G.M.; BONTROP, R.E., and PAABO, S. (2002). "Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns". *Science* 296:340-343.
31. BROCA, P. (1861). "Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole)". *Bull. Soc. Anat. de Paris*, 6:330-357.
32. WERNICKE, C. (1874). "Der Aphasische Symptomencomplex". Breslau: Kohn and Weigert.
33. SAKAI, K.L.; NOGUCHI, Y.; TAKEUCHI, T., and WATANABE, E. (2002). "Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimulation of Broca's area". *Neuron* 35:1177-1182.
34. MUSSO, M.; WEILLER, C.; KIEBEL, S.; MULLER, S.P.; BULAU, P., and RIJNTJES, M. (1999). "Training-induced brain plasticity in aphasia". *Brain* 122:1781-1790.
35. DEJERINE, J. (1892). "Contribution a l'etude anatomopathologique et clinique des diferentes variétés de cécité verbale". *Memoires Société Biologique* 4:61-90.
36. DAMASIO, A.R., and TRANEL, D. (1993). "Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems". *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 90:4957-4960.
37. DAMASIO, H.; GRABOWSKI, T.J.; TRANEL, D.; HICHTWA, R.D., and DAMASIO, A.R. (1996). "A neural basis for lexical retrieval". *Nature* 380:499-505.
38. GRABOWSKI, T.J.; DAMASIO, H.; TRANEL, D.; PONTO, L.L.; HICHTWA, R.D., and DAMASIO, A.R. (2001). "A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities". *Human Brain Mapp.* 13:199-212.
39. PAULESU, E., FRITH, C.D., and FRACKOWIAK, R.S. (1993). "The neural correlates of the verbal component of working memory". *Nature* 362:342-345.
40. DRONKERS, N.F. (1996). "A new brain region for coordinating speech articulation". *Nature* 384:159-161.
41. FISHER, S.E.; FRANCKS, C.; MARLOW, A.J.; MACPHIE, I.L.; NEWBURY, D.F.; CARDON, L.R.; ISHIKAWA-BRUSH, Y.; RICHARDSON, A.J., TALCOTT, J.B.; GAYAN, J.; OLSON, R.K.; PENNINGTON, B.F.; SMITH, S.D.; DEFRIES, J.C.; STEIN, J.F., and MONACO, A.P. (2002). "Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia". *Nature Genet.* 30:86-91.
42. LIEBERMANN, P. "The Biology and Evolution of Language" (Harvard Univ. Press, Cambridge Massachusetts, 1984).
43. www.nature.com/nsu/011004/011004-16.html (2002).

44. www.princeton.edu/~linguist/stromswold.html (2002).
45. STROMSWOLD, K. (1998) "Genetics of spoken language disorders". *Human Biol.* 70:297-324.
46. HURST, J.A.; BARAITSER, M.; AUGER, E.; GRAHAM, F., and NONELL, S. (1990). "An extended family with a dominantly inherited speech disorder". *Dev. Med. Child Neurol.* 32:352-355.
47. FISHER, S.E.; VARGHA-KHADEM; F., WATKINS, K.E.; MONACO, A.P., and PEMBREY, M.E. (1998) "Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder". *Nature Genet.* 18:168-70.
48. LAI, C.S.; FISHER, S.E.; HURST, J.A.; LEVY, E.R.; HODGSON, S.; FOX, M.; JEREMIAH, S.; POVEY, S.; JAMISON, D.C.; GREEN, E.D.; VARGHA-KHADEM, F., and MONACO, A.P. (2000). "The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder". *Am. J. Hum. Genet.* 67:357-368.
49. LAI, C.S.; FISHER, S.E.; HURST, J.A.; VARGHA-KHADEM, F., and MONACO, A.P. (2001) "A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder". *Nature* 413:519-523.
50. ENARD, W.; PRZEWORSKI, M.; FISHER, S.E.; LAI, C.S.; WIEBE, V.; KITANO, T.; MONACO, A.P., and PÄÄBO, S. (2002). "Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language". *Nature* 418:869-872.
51. KOPS, G.J.P.L.; MEDEMA, R.H.; GLASSFORD, J.; ESSERS, M.A.G.; DIJKERS, P.F.; COFFER, P.J.; LAM, E.W.-F., and BURGERING, B.M.T. (2002). "Control of cell cycle exit and entry by protein kinase b-regulated forkhead transcription factors". *Mol.Cell Biol.*, 22:2025-2036.
52. BRUNET, A.; BONNI, A.; ZIGMOND, M.J.; LIN, M.Z.; JUO, P.; HU, L.S.; ANDERSON, M.J.; ARDEN, K.C.; BLENIS, J., and GREENBERG, M.E. (1999). "Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor". *Cell* 96:857-868.
53. NEWBURY, D.F.; BONORA, E.; LAMB, J.A.; FISHER, S.E.; LAI, C.S.; BAIRD, G.; JANNOUN, L.; SLONIMS, V.; STOTT, C.M.; MERRICKS, M.J.; BOLTON, P.F.; BAILEY, A.J., and MONACO, A.P., and the 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.
54. VARGHA-KHADEM, F.; WATKINS, K.; ALCOCK, K.; FLETCHER, P., and PASSINGHAM, R. (1995). "Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder". *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 92:930-933.
55. KLEIN, G. (1989). "The Human Career, Human Biological and Cultural origins" (Univ. Chicago Press, Chicago).