



REVISIÓN

Neurobiología y neurogenética de la dislexia

A. Benítez-Burraco

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

Recibido el 22 de abril de 2009; aceptado el 22 de diciembre de 2009

Accesible en línea el 2 Julio 2010

PALABRAS CLAVE

Comorbilidad;
Dislexia;
Neurobiología;
Neurogenética;
Modelos animales

Resumen

Introducción: La dislexia es un trastorno cognitivo que lleva aparejada una competencia lectora reducida y que suele ser comórbido con otros que tienen como característica distintiva un déficit en la capacidad de aprendizaje y de adquisición de competencias específicas (fundamentalmente, trastorno específico del lenguaje, de los sonidos del habla o por déficit de atención e hiperactividad).

Desarrollo: En el caso de la dislexia, el déficit nuclear parece corresponderse con una disfunción del componente fonológico de la memoria de trabajo verbal. El cerebro de los individuos disléxicos presenta diversos tipos de malformaciones estructurales, así como patrones anómalos de actividad cerebral durante las tareas de lectura y deletreo, que conciernen, entre otras, a las áreas que integran el dispositivo de procesamiento cuya actividad se ha asociado con estas actividades en la población no disléxica. Los genes identificados hasta la fecha cuya mutación parece constituir un componente causal (o un factor de riesgo) significativo en relación con el trastorno codifican proteínas que intervienen en la regulación de la migración de determinados linajes neuronales o del proceso de axonogénesis. La disminución del grado de expresión de los correspondientes genes ortólogos produce en el cerebro de los organismos modelo del trastorno alteraciones estructurales y funcionales semejantes a las observadas en los individuos disléxicos. Dichas alteraciones originan, a su vez, déficit auditivos y cognitivos que recapitulan satisfactoriamente los descritos en dichos individuos.

Conclusiones: En conjunto, resulta plausible la hipótesis de que la dislexia vendría a ser, en diferentes niveles de complejidad biológica (genético, bioquímico, fisiológico, cognitivo), y en mayor o menor grado, un extremo del continuo de desarrollo que representa la capacidad de lectura en la población general; al mismo tiempo, algunos de los elementos que integran estos niveles (en particular —varios de—, los genes relacionados con el trastorno, así como —algunas de— las estructuras neuronales cuyo desarrollo está regulado, en buena medida, por los programas que conforman dichos genes) podrían formar parte simultáneamente de los correspondientes a otras capacidades cognitivas, cuya disfunción da lugar a trastornos de diferente naturaleza clínica.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Animal models;
Comorbidity;
Dyslexia;
Neurobiology;
Neurogenetics

Neurobiology and neurogenetics of dyslexia**Abstract**

Introduction: Dyslexia is a learning disability in which reading (but not any other) impairment is the most prominent symptom. There seems to be a high comorbidity among dyslexia and other learning disabilities, such as SLI, SSD or ADHD.

Development: The nuclear deficit in dyslexia appears to correspond to an impairment in phonological processing. Structural and functional studies in dyslexic readers converge to indicate the presence of malformations in the brain areas corresponding to the reading systems, but also a failure of these systems to function properly during reading. Genes linked (or associated) to dyslexia have been shown to be involved in neuronal migration and axon guidance during the formation of the cortex. In the developing cerebral neocortex of rats, local loss of function of most of these genes not only results in abnormal neuronal migration and neocortical and hippocampal malformations, but also in deficits related to auditory processing and learning. While the structural malformations resemble neuronal migration abnormalities observed in the brains of individuals with developmental dyslexia, processing/learning deficits also resemble deficits described in individuals affected by the disease.

Conclusions: On the whole, dyslexia seems to be on a continuum with typical reading at different biological levels (genetic, biochemical, physiological, cognitive). Furthermore, certain elements belonging to some of these levels (mainly —some of the— genes linked or associated to the disease, but also —some of the— neuronal structures whose development is regulated by these genes) would simultaneously belong to those of other cognitive abilities, which give rise to diseases of a different nature (i.e. non- dyslexic impairments) when they are impaired.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La habilidad que entraña ser capaz de leer textos escritos se adquiere merced a un proceso de enseñanza y de entrenamiento específicos que habitualmente se prolonga bastante en el tiempo, si bien termina alcanzando un considerable grado de automatismo. No obstante, un porcentaje significativo de niños no logra adquirir normalmente dicha habilidad, a pesar de haber pasado por el proceso de instrucción habitual y de contar con una capacidad intelectual normal en otros aspectos. La dislexia es, consecuentemente, un trastorno del aprendizaje que se caracteriza por una dificultad manifiesta en reconocer de forma precisa y/o fluida las palabras escritas, así como por una merma significativa de la capacidad de decodificarlas y deletrearlas¹. Consecuentemente, la competencia adquirida finalmente en estas destrezas por el individuo disléxico no se correlaciona del modo habitual con la edad, el nivel de inteligencia, las capacidades cognitivas generales y/o el estímulo educativo recibido por el niño durante su desarrollo². En general, las dificultades en la lectura son persistentes y no desaparecen con el tiempo, aunque, como resulta evidente, pueden verse paliadas hasta cierto punto si se aplica la pertinente terapia correctora³. En conjunto, la prevalencia del trastorno se ha estimado en alrededor del 20% de los individuos de una población dada, si bien se considera que hasta un 30-35% de ellos podría contar realmente con una capacidad lectora inferior a la considerada como básica (a saber, la que entraña una comprensión efectiva de lo leído)⁴. La dislexia se ha documentado como un trastorno asociado a todos los sistemas de escritura empleados por las lenguas humanas, incluidos no sólo los de carácter alfabético o silábico, sino también los de naturaleza logográfica⁵. En el caso concreto de los sistemas alfabéticos, se ha descrito su

presencia tanto en las lenguas cuya ortografía es transparente, esto es, existe una correspondencia prácticamente unívoca entre fonemas y grafemas, como en aquellas otras en que no sucede así⁶.

De modo cada vez más habitual se tiende a considerar que la dislexia (y en general, las dificultades en la lectura), antes que en una categoría discreta (que por lo demás haría de la propia capacidad de lectura una habilidad con una distribución bimodal), consistiría en un intervalo particular dentro del continuo que constituiría la competencia lectora, intervalo que se delimitaría convencionalmente en virtud de determinadas medidas de carácter estadístico; de dicho continuo también formarían parte los individuos que han alcanzado una competencia lectora plena, pero igualmente aquellos que no logran leer habitualmente de forma fluida⁷. Esta concepción dimensional de la capacidad de lectura supone que el grado de afectación de los individuos disléxicos puede ser variable, de modo que, en principio, los agrupamientos que puedan hacerse a este respecto en función de criterios pedagógicos o terapéuticos serán sustancialmente arbitrarios y, en principio también, carentes de validez biológica⁴. No obstante, y tal como se discute posteriormente, la concepción dimensional del trastorno parece casar satisfactoriamente con los resultados derivados de su análisis genético. Por otro lado, los resultados obtenidos en los tests psicométricos utilizados convencionalmente con fines diagnósticos, y que evalúan diversos parámetros y habilidades en relación con la capacidad de lectura (conciencia fonológica, capacidad de decodificación fonológica, capacidad de codificación ortográfica, capacidad de lectura de vocablos únicos, patrón de organización de los listemas, capacidad de deletreo), parecen señalar que podría haber diversos subtipos de dislexia⁸, cuyas diferencias trascenderían, por consiguiente, los componentes meramente

fenotípicos o clínicos del trastorno, revistiendo también un carácter neurológico y genético⁹.

Numerosas evidencias parecen indicar, asimismo, que la dislexia tendría un origen eminentemente neurobiológico y estaría causada, en particular, por un desarrollo anormal y una disfunción de determinados circuitos neuronales. A su vez, dichas anomalías estructurales y funcionales estarían originadas, en buena medida, por la mutación de ciertos genes¹⁰. El presente trabajo se plantea como primer objetivo llevar a cabo una sucinta revisión de las principales alteraciones neuronales de tipo estructural y funcional en el cerebro de los individuos disléxicos. Un objetivo adicional será discutir las evidencias más relevantes que parecen corroborar la idea de que dichas anomalías tendrían un origen fundamentalmente genético (lo que no implica desvalorizar el relevante papel desempeñado por los factores ambientales en la aparición y la evolución del trastorno); consecuentemente, la parte principal del artículo se dedica a diseccionar la naturaleza y la función de los genes identificados hasta la fecha que pueden considerarse candidatos principales (y no simplemente como meros factores de riesgo) para la aparición del trastorno. Un último objetivo del trabajo, que se presentará a modo de conclusión de todo lo discutido en él, consistirá en tratar de valorar las implicaciones que el análisis neurológico y genético de la dislexia tiene para una comprensión más precisa de su naturaleza biológica (y, por extensión, de la cognición humana), así como para unos mejores diagnóstico y tratamiento de esta compleja afección. En atención a estos objetivos y como consecuencia de la propia naturaleza de revisión del artículo, se ha prestado especial cuidado a la búsqueda y la selección de la bibliografía consultada para su redacción, para lo cual se han seguido dos criterios fundamentales: a) su directa vinculación con (y su especial relevancia en lo que atañe a) dichos objetivos y cuanto se trata en el trabajo (como no podría ser de otro modo), pero especialmente b) su actualidad, de manera que se ha atendido preferentemente a las publicaciones más recientes y los últimos avances producidos en relación con los objetivos del trabajo y las diferentes cuestiones tratadas en él, lo cual ha cobrado una especial importancia en lo concerniente a la búsqueda, la identificación y la caracterización molecular y funcional de genes relacionados con el trastorno.

Origen de la dislexia

Se han propuesto diversas teorías acerca del origen de la dislexia^{11,12}. Así, se ha señalado que el déficit nuclear del trastorno podría consistir en una incapacidad para procesar (y discriminar) impulsos sensoriales (lingüísticos o no lingüísticos) de tipo acústico que se sucedan a gran velocidad¹³. Del mismo modo, y teniendo presente que la lectura es una actividad eminentemente visual, por cuanto precisa del correcto procesamiento del aspecto y la forma de los caracteres que constituyen la forma escrita de la lengua⁸, se ha propuesto que la dislexia podría estar causada en buena medida por un déficit en la capacidad de procesamiento de estímulos de índole visual¹⁴. Por otro lado, y teniendo en cuenta el grado de automatismo que termina caracterizando con el tiempo la capacidad de lectura (en

particular, en los casos en que ésta se basa en el establecimiento de correspondencias entre fonemas y grafemas), se ha propuesto, asimismo, que la dislexia podría estar originada (o que su aparición podría venir condicionada significativamente) por una disfunción cerebelar. Conviene tener presente que el cerebelo, y al margen del papel que desempeña en el control motor, parece formar parte de la memoria de trabajo verbal, que permite la manipulación y el almacenamiento a corto plazo de información lingüísticamente relevante¹⁵, y que opera manteniendo presentes los elementos del léxico que intervienen en la oración gracias a sus propiedades fonéticas, esto es, actuando como una suerte de "discurso silencioso" y "refrescando" de este modo las representaciones fonológicas de dichos términos¹⁶; así, en particular, cuando la carga de memoria verbal se incrementa por encima de la capacidad de trabajo de las áreas corticales (en consecuencia, se compromete la fiabilidad del mecanismo del "discurso silencioso"), el cerebelo actuaría comparando las representaciones fonológicas de orden acústico con el resultado articulatorio del "discurso silencioso"¹⁷. Finalmente, se ha señalado que el origen de la dislexia podría encontrarse en una disfunción de la vía magnocelular (que interviene en la activación y la redirección de los mecanismos atencionales en las regiones corticales de orden superior), la cual daría lugar a diferentes déficits de índole sensorial, incluidos los de carácter auditivo y visual mencionados con anterioridad (aunque, posiblemente, también a una disfunción cerebelar)^{18,19}. La mayoría de los especialistas considera, sin embargo, que el déficit nuclear del trastorno correspondería a una disfunción de los circuitos neuronales responsables de la capacidad de procesamiento fonológico^{12,20}, la cual es el resultado de la coordinación de diversas capacidades relacionadas, como la conciencia fonológica o la capacidad de decodificación, almacenamiento y recuperación de los fonemas. Siempre que se advierte este déficit fonológico, se constata también que se produce un aprendizaje inadecuado de las correspondencias existentes entre fonemas y grafemas, de forma que la normal adquisición de la competencia lectora se ve indefectiblemente comprometida^{12,21}.

Neurobiología de la dislexia

Aspectos neurobiológicos de la capacidad lectora en la población normal

En conjunto, los datos procedentes de los análisis de neuroimagen parecen indicar que una lectura fluida sólo es posible si se produce una correcta interacción entre, cuando menos, tres sistemas de procesamiento principales, localizados en el hemisferio cerebral izquierdo.

El primero de dichos sistemas estaría situado en la porción ventral de la región occipitotemporal y estaría integrado por diversas áreas de las circunvoluciones temporal medial y occipital medial^{22,23}. Esta región se conoce, asimismo, como el área visual de la forma de las palabras (VWFA, del inglés *visual word form area*)^{24,25} y recibe información procedente de las áreas del córtex extraestriado de ambos hemisferios implicadas en el procesamiento de los estímulos puramente visuales relacionados con la forma

escrita de las palabras. Una función principal de esta región parece ser la de garantizar una suerte de competencia en el reconocimiento visual de las palabras escritas y las secuencias que éstas forman, en oposición a otros tipos de estímulos visuales, la cual permitiría una rápida percepción de los textos escritos (y de sus componentes) durante el proceso de lectura²⁶.

Los dos sistemas restantes conformarían, en conjunto, el denominado sistema fonológico²⁶. El primero de ellos tendría una localización parietotemporal dorsal, y de él formarían parte las circunvoluciones angular y supramarginal, así como las zonas posteriores de la porción superior del lóbulo temporal^{22,23}. Este sistema estaría encargado específicamente del análisis de las palabras y parece funcionar como una región integradora en la que se produciría la asociación entre grafemas y fonemas²⁷. Por su parte, el segundo de los sistemas que conforman el sistema fonológico parece estar integrado fundamentalmente por la región inferior del lóbulo frontal, en particular, por el área de Broca. Merece la pena destacar que esta región ha dejado progresivamente de considerarse como el área cortical causante en exclusividad de la organización sintáctica y la ejecución motriz del habla, para pasar a considerarla como uno de los componentes de la memoria de trabajo verbal, encargándose precisamente de tareas de índole fonológica y participando, en concreto, en el procesamiento de rasgos fonéticos con valor fonológico durante la recepción^{28,29} y la generación de la palabra³⁰⁻³². De este modo, su papel en las tareas de computación inherentes a la comprensión y la producción sintácticas se habría visto reducido a su intervención en aspectos muy concretos de ambos procesos, fundamentalmente en tareas relacionadas con la aplicación de las denominadas reglas transformacionales durante la comprensión de la oración y en aspectos específicos del proceso de elaboración de la jerarquía sintáctica durante su generación³³, por lo que no participaría de manera directa en la actividad combinatoria básica necesaria para el procesamiento de las oraciones (generación de la estructura de constituyentes, inserción léxica, etc.).

Aspectos neurobiológicos de la disfunción lectora en la población disléxica

Desde un punto de vista neuroanatómico, la dislexia parece asociarse con diversas anomalías estructurales, resultantes de un patrón anormal de migración de las neuronas, las cuales afectan fundamentalmente a las áreas perisilvianas del hemisferio izquierdo^{34,35}. Entre dichas anomalías cabe destacar las ectopias, displasias y microgirias^{34,36}, así como los agregados heterotópicos nodulares periventriculares³⁷. Del mismo modo, se han detectado indicios de una degradación de la integridad microestructural de la materia blanca en la región temporoparietal de los individuos disléxicos^{38,39}. En ciertos casos, se ha descrito, asimismo, la existencia de una alteración del volumen de la materia gris, que afectaría a determinadas regiones corticales (fundamentalmente a la circunvolución temporal superior y al córtex temporooccipital del hemisferio izquierdo) y que estaría asociada a una modificación de su patrón de activación normal⁴⁰. De hecho, los estudios de neuroimagen han constatado que los individuos disléxicos manifiestan diversas anomalías en

la actividad y la organización funcional de las diferentes regiones cerebrales que parecen intervenir en el proceso de lectura y a las que se hizo referencia anteriormente^{41,42}. Así, en líneas generales, se advierte en ellos una menor actividad general del hemisferio izquierdo y una sobreactivación compensatoria de determinadas regiones del hemisferio derecho. La subactivación concierne, en particular, a los dos subsistemas del sistema de procesamiento implicado en la capacidad de lectura que se localizan en las regiones cerebrales posteriores^{20,22,43}, así como a determinadas áreas del córtex extraestriado del hemisferio izquierdo y del tálamo, aunque también a ciertas regiones del hemisferio derecho, centradas en las circunvoluciones fusiforme, poscentral y temporal superior⁴⁴. En lo que concierne a la sobreactivación, atañe fundamentalmente al subcomponente anterior del sistema de procesamiento encargado de la lectura^{20,22,43} (aunque hay alguna opinión contraria⁴⁴), así como a algunas otras regiones corticales, localizadas fundamentalmente en el hemisferio derecho, incluidos la circunvolución frontal inferior de dicho hemisferio, la región homóloga al propio sistema occipitotemporal, es decir, al área VWFA²³, la ínsula anterior y el tálamo⁴⁴.

Se ha señalado que algunas de las dificultades que manifiestan característicamente los individuos disléxicos durante (y para) la lectura, en particular las que conciernen al incorrecto establecimiento de las correlaciones entre grafemas y fonemas, así como las que se advierten durante la práctica/segmentación fonológica, estarían causadas específicamente por un patrón incorrecto de interconexión entre el subsistema de procesamiento anterior y los posteriores, en concreto, por una interrupción de la actividad moduladora que emana de la interrelación funcional que existe habitualmente entre la circunvolución fusiforme, la circunvolución frontal inferior y la porción inferior del lóbulo parietal⁴⁵. Además, tanto en los individuos disléxicos como en los lectores adultos poco eficientes, que leen en buena medida recurriendo a palabras memorizadas, el sistema occipitotemporal se halla conectado a diversos sistemas de memoria localizados en el lóbulo frontal del hemisferio izquierdo⁴⁶. Esta circunstancia casa satisfactoriamente con la constatación de que habitualmente, la localización del subsistema occipitotemporal acaba desplazándose hacia una posición más posterior y medial, conforme aumenta la edad de los afectados por el trastorno⁴, probablemente en el contexto de la consolidación de dicho sistema de procesamiento anómalo en el que la memoria desempeña un papel más importante. No en vano es esta región más posterior y medial la que se activa preferentemente durante el proceso de lectura en los individuos normales que hablan lenguas que hacen uso de sistemas de escritura que poseen una naturaleza ideográfica o logográfica, y cuyos caracteres deben, consecuentemente, aprenderse de memoria⁴⁷, a diferencia de los que sucede con aquellas otras que emplean sistemas alfabéticos o silábicos, en los que el patrón de activación, asociado al establecimiento de vínculos entre fonemas y grafemas, es más anterior y lateral, según el modelo descrito anteriormente. Merece la pena señalar, asimismo, que en el caso de las lenguas del primer tipo las anomalías funcionales detectadas en los individuos disléxicos parecen diferir, también, y en cierta medida, de las observadas en los que son hablantes de lenguas alfabéticas, por cuanto el mayor descenso de actividad (que, además, se relaciona con una

disminución del volumen de la materia gris) suele detectarse en la región medial de la circunvolución frontal del hemisferio izquierdo⁴⁸. Finalmente, es preciso indicar que algunos investigadores han relacionado la dislexia con una disfunción de determinados circuitos neuronales encargados del procesamiento de estímulos sensoriales, en particular de aquellos que se encuentran localizados en el córtex visual primario^{13,49}.

Por sus implicaciones de carácter terapéutico, conviene destacar el hecho de que la realización de ejercicios de procesamiento auditivo y el entrenamiento lingüístico oral, que dan lugar a una estimulación de las tareas de procesamiento fonológico, tiene habitualmente como resultado en los individuos disléxicos un incremento de la actividad de las áreas corticales implicadas en el procesamiento fonológico y una sobreactivación compensatoria de otras regiones corticales⁵⁰, que, en conjunto, parece mitigar los síntomas asociados al trastorno. Esta circunstancia indica, por lo demás, que el sistema de procesamiento implicado en las tareas de lectura es lo suficientemente plástico (incluso en los individuos adultos) como para garantizar la consecución de una capacidad suficiente de discriminación de los rasgos contrastivos de carácter fonológico siempre que la estimulación sea la adecuada^{13,50-52}.

Neurogenética de la dislexia

Heredabilidad de la dislexia

La dislexia tiene una compleja base genética y ambiental⁴⁹. En líneas generales, los factores genéticos parecen dar cuenta del 30-70% de la variabilidad en la capacidad de lectura observada en la población normal⁵³. Algo semejante cabe afirmar en lo que concierne a aspectos concretos de dicha capacidad y, en particular, a determinados endofenotipos del trastorno (esto es, cualquier componente cuantificable del espacio comprendido entre la afección y los genes, el cual puede revestir un carácter cognitivo, neuroanatómico, neurofisiológico, endocrino o bioquímico⁵⁴), como: a) la capacidad de procesamiento fonológico (para la que la contribución de los genes se ha cifrado en un 60-70% cuando se evalúa en términos de capacidad de lectura de pseudopalabras); b) la capacidad de procesamiento ortográfico (con respecto a la cual dicha contribución sería de entre un 30 y un 60%)^{55,56}, o c) la capacidad de deletreo (cuya heredabilidad sería del 75%)⁵⁷. A su vez, los coeficientes de heredabilidad de los diferentes procesos cognitivos que intervienen en la lectura (y, por consiguiente, de los diversos endofenotipos del trastorno) se encuentran relacionados entre sí, de manera que, por poner el caso, las capacidades de decodificación fonológica y ortográfica covarían hasta en un 60%⁸, lo que sugeriría que una parte de los genes implicados en dichos procesos serían presumiblemente los mismos, algo que casaría con (y explicaría en gran medida) la existencia de un patrón de activación solapante de los centros cerebrales encargados de ese tipo de procesos⁵⁸. Del mismo modo, se ha constatado que los factores genéticos que influyen en la inteligencia general o en la competencia lingüística (*à la* Chomsky) también resultan relevantes en lo concerniente a la competencia lectora^{59,60}.

Por otro lado, el patrón de transmisión del trastorno, según se desprende de los análisis de heredabilidad realizados mediante los métodos al uso (transmisión de la afección en estudios de agregación familiar, análisis de regresión en estudios que comparan la prevalencia del trastorno entre grupos de mellizos y de gemelos, etc.), indica que la dislexia no se transmitiría habitualmente como un carácter mendeliano y que sería una afección heterogénea desde el punto de vista genético⁶¹, de modo que en su aparición su aparición estarían implicados diversos genes⁶². Este tipo de análisis se ha extendido a los diversos endofenotipos del trastorno (y de la competencia lectora en general). Así, por ejemplo, se ha señalado que la capacidad de repetición de pseudopalabras tendría un modo de herencia codominante y que serían dos (o acaso tres) los genes implicados, mientras que en lo que concierne, por poner el caso, a la capacidad de decodificación fonológica, tendría un fondo poligénico y serían probablemente dos los genes involucrados⁶³. En todo caso, conviene tener presente que el grado de heredabilidad de un trastorno depende en buena medida del grado de exposición a los factores ambientales que cabe considerar como de riesgo para su aparición, lo que hace que en el caso particular de la dislexia la heredabilidad observada sea inversamente proporcional a la edad de los individuos afectados⁶⁴.

*Loc*i relacionados con la dislexia y genes candidatos para el trastorno

Este significativo grado de heredabilidad que, a diferencia de lo que sucede con otros trastornos cognitivos, caracteriza a la dislexia ha estimulado significativamente los esfuerzos por tratar de identificar y caracterizar estructural y funcionalmente los hipotéticos genes cuya mutación pudiera constituir un componente causal significativo del trastorno. Para ello, se ha recurrido habitualmente a la clonación posicional, que permite asociar el fenotipo anómalo a un fragmento cromosómico concreto, el cual se secuenciar posteriormente con objeto de determinar la naturaleza del gen (o genes) contenido(s) en él. La herramienta metodológica fundamental en la clonación posicional es el análisis de ligamiento o de asociación, que consiste en la determinación de la coheredabilidad del trastorno con un número suficientemente elevado de marcadores genéticos polimórficos (en general, SNP; del inglés, *single nucleotide polymorphisms*), cuya posición en cada cromosoma es conocida. En el caso del análisis de ligamiento se parte de un grupo de individuos cuyas relaciones de parentesco son conocidas, lo que reduce notablemente el número de marcadores genéticos que es necesario utilizar para acotar la región de interés⁴⁹; por el contrario, el análisis de asociación se aplica a poblaciones constituidas por individuos cuya relación filogenética se desconoce, lo que exige, en contrapartida, utilizar un número sustancialmente más elevado de marcadores polimórficos⁶⁵. La capacidad resolutoria de los análisis de asociación se ha visto incrementada en gran medida con el reciente desarrollo de los denominados estudios de asociación genómicos (GWAS, *genome-wide association studies*), los cuales, al hacer uso de la totalidad del genoma, no sólo vuelven innecesarios los análisis de ligamiento, sino que permiten determinar simultáneamente la existencia y la localización

de múltiples *loci* de susceptibilidad al trastorno, en lugar de tener que centrarse exclusivamente en uno (o en varios)⁶⁶. Ahora bien, conviene tener presente que, si bien tanto los análisis de ligamiento como los de asociación poseen la ventaja evidente de que permiten establecer correlaciones genotipo-fenotipo en ausencia de datos precisos acerca de la etiología de un determinado trastorno, lo cierto es que la precisión y la relevancia de sus resultados se hallan condicionadas por diversos factores (para una revisión que quiere ser lo más completa posible, véase Benítez-Burraco⁶⁷), uno de los más importantes es el conjunto de criterios empleados para definir, caracterizar y evaluar el fenotipo afectado¹⁰. Es precisamente la cada vez más frecuente utilización de baterías de test psicométricos en la identificación, la caracterización y la selección de los fenotipos apropiados (en lugar de optar, como se venía haciendo anteriormente, por ceñirse a una definición categorial del trastorno o de sus endofenotipos) lo que ha permitido tratar la dislexia, en el sentido apuntado anteriormente, como una variable continua (y, en definitiva, como el extremo del continuo que conforma la capacidad de lectura de la población general) y, por consiguiente, aplicar a su análisis genético los métodos de carácter cuantitativo que han conducido a la identificación de los correspondientes QTL (*loci* asociados a caracteres cuantitativos; del inglés, *quantitative trait loci*), que representan intervalos de confianza, estadísticamente significativos, de que un gen o varios genes, cuya disfunción, bajo determinadas condiciones ambientales y en una población determinada, da lugar al fenotipo estudiado o constituye un factor de riesgo para su aparición, se encuentren localizados en una región cromosómica concreta⁶⁸⁻⁷¹. Por lo demás, este tipo de análisis se ha visto facilitado o complementado en determinados casos por el estudio detallado de los lugares en que se han producido eventos de reordenación cromosómica, tal como parece derivarse del examen del cariotipo de determinados individuos afectados por el trastorno. Los análisis de esta índole pueden alcanzar un considerable grado de resolución, de modo que, por ejemplo, mediante la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridization*) resulta posible detectar translocaciones en las que se encuentran implicados fragmentos cromosómicos de tan sólo 100 kb⁶⁶.

Los estudios de ligamiento y de asociación, en particular, han llevado a identificar diversos *loci* potencialmente relacionados con la dislexia (DYX1 a DYX9, según el Human Gene Nomenclature Committee [<http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>], aunque sólo se han conseguido replicar los análisis correspondientes a cuatro de ellos: DYX1, DYX2, DYX5 y DYX6)⁶⁶, si bien existirían, asimismo, multitud de *loci* adicionales que podrían conferir una susceptibilidad al trastorno. A partir de tres de estos *loci* (DYX1, DYX2 y DYX5) ha sido posible clonar e identificar un total de cuatro genes, que se han venido considerando como genes candidatos para la dislexia y que se están sometiendo a pormenorizados estudios de carácter funcional, con objeto de tratar de esclarecer su papel fisiológico y, en último término, establecer la manera en que su mutación contribuye a la aparición del trastorno⁶⁶. Como se discute a continuación, este tipo de estudios parece confirmar la vinculación con la dislexia de todos los genes identificados hasta la fecha. Los análisis de carácter genético han confirmado, asimismo, que también en este aspecto el trastorno no constituiría

sino un extremo, en términos cuantitativos, del conjunto de factores genéticos (y ambientales) implicados en la capacidad de lectura en la población normal (aunque es posible, no obstante, que algunos de los genes que confieren susceptibilidad a la dislexia no influyan directamente en la capacidad de lectura de la población no afectada por el trastorno⁷²).

DYX1

El *locus* DYX1 corresponde a 15q21 y se correlaciona tanto con la capacidad de lectura (de palabras aisladas) como con la de deletreo, aunque aparentemente no lo haría con ninguno de los endofenotipos de carácter específicamente fonológico de la dislexia⁷³⁻⁷⁵. En esta región se encuentra localizado el gen *DYX1C1*, cuya mutación, causada por una translocación que interrumpe su secuencia, cosegrega con el trastorno en la familia analizada por Taipale et al⁷⁶. El gen está constituido por diez exones y su transcripción parece dar lugar a distintos ARNm (con tamaños comprendidos entre 1 kb y 5 kb), merced a un proceso de maduración alternativa. El ARNm principal del gen codifica una proteína de 420 aminoácidos, cuya característica más relevante es la presencia de tres dominios TPR (repeticiones tetratricopeptídicas) en su porción carboxilterminal⁷⁶, los cuales son característicos de factores reguladores que funcionan integrados en complejos multiproteínicos, dado que son responsables de interacciones proteína-proteína⁷⁷. En la regulación de la expresión del gen interviene un complejo multiproteínico integrado por los reguladores génicos TFII-I, PARP1 y SFPQ⁷⁸. El gen *DYX1C1* se expresa en diferentes tejidos, incluidos el pulmonar, el hepático, el testicular y el cerebral. En el caso del cerebro, y en un organismo como la rata, el gen ortólogo se expresa durante el desarrollo embrionario en la totalidad del prosencéfalo y lo hace principalmente en el neocórtex, el hipocampo y el plexo coroideo, así como en el cerebelo y en el cuerpo estriado⁷⁹. Por su parte, la proteína DYX1C1 se localiza preferentemente en el núcleo de determinadas neuronas y de las células gliales del córtex cerebral⁷⁶, y se ha señalado que podría intervenir específicamente en la regulación de la migración neuronal radial⁸⁰. Esta hipótesis se ha visto confirmada recientemente merced a la constatación de que en la rata una disminución de los valores del transcrito del gen *Dyx1c1* durante el desarrollo embrionario, inducida mediante interferencia de ARN (ARNi), da lugar a una significativa alteración del patrón normal de migración de las neuronas de la región periventricular, la cual se traduce inicialmente en una detención del proceso migratorio de determinados grupos neuronales, y posteriormente, en la aparición, específicamente, de un patrón migratorio anómalo de carácter bimodal, que hace que determinadas neuronas se desplacen en menor medida de lo habitual y quedan constreñidas a la materia blanca y a la capa VI del córtex, mientras que la mayoría de ellas lo haga más allá de su destino usual⁷⁹. Otras alteraciones estructurales asociadas a la disminución de la expresión del gen consisten en la presencia de ectopias en la capa molecular del córtex, que afectan a diversas capas corticales, así como en la aparición de una malformación del hipocampo, que conlleva una modificación de su organización anatómica normal y que llega a afectar a una cuarta

parte de las neuronas piramidales, y que se traduce, en particular, en la aparición de heterotopías localizadas eminentemente en la región CA1⁷⁹. En la rata las alteraciones neuronales asociadas al descenso del valor del ARNm del gen *Dyx1c1* no quedan constreñidas al plano estructural, sino que van acompañadas, asimismo, de significativas alteraciones conductuales, que consisten fundamentalmente en una disminución de la capacidad de procesamiento de estímulos auditivos complejos, tanto durante la etapa juvenil como durante el estadio adulto (la cual estaría asociada preferentemente a las malformaciones que afectan al córtex), así como de la capacidad de aprendizaje espacial (vinculada, en este caso, a las malformaciones en el hipocampo)⁸¹.

La relación entre el gen *DYX1C1* y la dislexia parece confirmarse, asimismo, por la circunstancia de que en los individuos disléxicos estudiados hasta el momento se han detectado hasta ocho polimorfismos diferentes en la secuencia del gen, dos de los cuales parecen estar asociados de forma inequívoca con el trastorno y tener importantes consecuencias funcionales. El primero de ellos (−3G→A) afecta a la región promotora del gen y modifica la secuencia putativa de unión del complejo multiproteínico integrado por los reguladores génicos TFII-I, PARP1 y SFPQ⁷⁸, que específicamente producen una alteración del grado de unión del factor TFII-I al promotor (y, por consiguiente, de la expresión del gen)⁷⁸, así como de los factores transcripcionales Elk-1 y HSTF (conviene tener presente que el factor Elk-1 es un activador transcripcional que, en un organismo como la rata, se ha relacionado con tareas de aprendizaje^{82,83}). El segundo de los polimorfismos (1249G→T) daría lugar a una proteína truncada que podría no ser funcional⁷⁶, dado que el fragmento ausente parece ser necesario y suficiente para promover una migración neuronal radial normal⁸⁰. Por lo demás, se ha señalado que estos dos polimorfismos (así como otros diferentes, situados tanto en la región promotora del gen como en la codificadora) se correlacionarían fundamentalmente con el endofenotipo de la dislexia correspondiente a la disfunción de la memoria a corto plazo^{84,85}. De todos modos, conviene dejar constancia, asimismo, del hecho de que numerosos investigadores han cuestionado la vinculación del gen *DYX1C1* con el trastorno⁸⁶, aduciendo que hay un porcentaje muy significativo de individuos disléxicos que no tienen ninguno de estos polimorfismos, mientras que se ha detectado a individuos no disléxicos que presentan diversas alteraciones de la secuencia del gen; incluso se ha llegado a señalar que podría ser otro realmente el gen correspondiente al QTL para la dislexia existente en 15q21¹⁰.

DYX2

Un segundo *locus* para el trastorno parece localizarse en la región 6p22^{87–89} y correspondería a un QTL relacionado con diversos componentes de la dislexia, incluidos los de naturaleza fonológica y ortográfica⁸⁷, y que se encuentra particularmente ligado a las variantes más graves de la afección⁹⁰. Diversos estudios de asociación han permitido acotar progresivamente el fragmento cromosómico implicado, hasta proponer que serían dos los genes que podrían corresponder al *locus* DYX2. El primero de ellos sería *DCDC2*, localizado en 6p22.1, el cual se expresa fundamentalmente en el córtex entorrinal, el córtex temporal inferior, el

córtex temporal medial, el hipotálamo, la amígdala y el hipocampo⁹¹. En un primer momento se sugirió la existencia de una relación entre la dislexia y determinados polimorfismos de este gen y, con una menor frecuencia, entre el trastorno y delecciones concretas que afectaban al intrón 2, las cuales habrían eliminado diversos motivos en tándem de unión a los factores transcripcionales PEA3 y NF-ATp, que intervienen en la regulación del desarrollo cerebral⁹¹ (así, en el ratón *Pea3* interviene específicamente en la regulación de la arborización de las motoneuronas periféricas⁹², mientras que *Nf-Atp* modula la axonogénesis implicadas en el establecimiento de las conexiones neuronales durante el desarrollo embrionario⁹³). Como quiera que el patrón de expresión espacial del gen parece ser el mismo en los individuos disléxicos y en los normales, se ha señalado que la mutación del gen podría dar lugar en los primeros a una desregulación de la función de la proteína, causada por una alteración de los valores normales de expresión del gen⁹¹. El gen *DCDC2* codifica una proteína que cuenta con dos dominios doblecortina, implicados en la unión a los microtúbulos⁹⁴, los cuales se asemejan a los existentes en la proteína DCX, cuya mutación da lugar a un tipo de lisencefalia y que parece intervenir en la regulación de la migración neuronal⁹⁵. Se ha propuesto, en consecuencia, que también la proteína *DCDC2* participaría en la regulación de la migración neuronal, interviniendo, en particular, en la determinación del correcto posicionamiento de las neuronas en las diversas capas del córtex, si bien podría desempeñar un papel modulador dentro de dicho sistema regulador, antes que corresponderse con un componente esencial de éste, como sería el caso de *DCX*⁹¹. Esta hipótesis parece corroborarse por la constatación de que en la rata un descenso de la expresión del gen *Dcdc2* inducido mediante ARNi (*knockdown*) en las células progenitoras de las neuronas corticales existentes en la región ventricular del embrión da lugar a una grave perturbación del patrón normal de migración neuronal, que afecta en buena medida a las neuronas piramidales del hipocampo. Entre las consecuencias de dicha perturbación cabe mencionar: a) la aparición de un patrón migratorio bimodal (según el cual hasta un tercio de las neuronas sobrepasa en su migración su destino habitual, mientras que una décima parte de ellas apenas si se separa de la zona ventricular); b) una significativa alteración del patrón normal de organización del córtex cerebral, y c) la aparición de neuronas heterotópicas en la región periventricular⁹⁶. Schumacher et al⁹⁷ han confirmado la relación del gen *DCDC2* con la variante más grave de la dislexia, mientras que Wilcke et al⁹⁸ lo han hecho recientemente con las variantes no disfonéticas y menos graves (y, por consiguiente, disidéticas) del trastorno.

Para otros investigadores, sin embargo, la relación estadísticamente significativa entre la dislexia y el cromosoma 6 tendría lugar específicamente con la región 6p22.2, muy próxima a la anterior, donde se encuentra localizado el gen *KIAA0319*^{99,100}. Este gen se expresa fundamentalmente en el tejido nervioso¹⁰¹, con la particularidad de que, al menos en el caso del ratón, lo hace durante el desarrollo del neocórtex, coincidiendo con el proceso de migración neuronal¹⁰². El gen codifica una proteína de membrana altamente glucosilada (se halla tanto N-glucosilada como O-glucosilada), que contiene varios motivos PKD (los cuales parecen mediar la interacción entre las neuronas y las células gliales) y que actuaría *in vivo* en forma dimérica, merced a la existencia

en su secuencia de varias regiones ricas en cisteína, localizadas tanto en el interior como en las inmediaciones del dominio transmembrana¹⁰³. En la rata, un descenso en los valores del ARNm del gen ortólogo, inducido mediante ARNi, produce que la mayoría de las neuronas permanezcan detenidas en la zona proliferativa ventricular¹⁰². En atención a todas estas evidencias, se ha propuesto que la proteína KIAA0319 intervendría en los fenómenos de interacción y adhesión que tienen lugar entre las neuronas y las fibras de las células gliales radiales; de este modo se regula la migración de determinadas poblaciones neuronales del córtex cerebral durante el desarrollo embrionario. De todos modos, conviene tener presente que el patrón de maduración del gen parece ser complejo, puesto que *in vivo* se detectan al menos tres transcritos alternativos, dos de los cuales darían lugar a sendas proteínas que carecerían del dominio transmembrana¹⁰⁴, con la particularidad de que una de ellas (la forma KB, que carece exclusivamente de los aminoácidos codificados por el exón 19) se secretaría fuera de la célula, por lo que podría funcionar como un componente de alguna ruta de transducción de señales, como ya sugerían los dominios MANSC y PKD presentes en la proteína¹⁰³. En lo que concierne específicamente a la relación causal que habría entre la dislexia y la mutación del gen, lo cierto es que se ha logrado establecer una correlación positiva entre determinados haplotipos y una disminución en la expresión del gen¹⁰², así como la relación entre el trastorno y determinadas mutaciones que afectan específicamente a la región reguladora de su expresión, en particular a la situada aguas arriba del primer exón¹⁰⁵. Estudios recientes no sólo han relacionado la mutación del gen KIAA0319 con la aparición de la dislexia, sino que han señalado que este gen desempeñaría un papel relevante en el desarrollo de (y en la variabilidad natural asociada a) la competencia lectora de la población general^{61,106}.

Es posible que cada uno de estos dos genes influya en un determinado componente de la dislexia, puesto que el gen *DCDC2* parece mostrar una mayor relación con el endofenotipo del trastorno correspondiente a la capacidad de deletreo, mientras que KIAA0319 hace lo propio con el correspondiente a la gravedad del trastorno y quizá también con el que supone la capacidad de decodificación fonológica. Por lo demás, no dejan de ser significativos a este respecto los indicios de que ambos genes podrían interactuar fisiológicamente^{105,107} y una de las evidencias más relevantes en este sentido es el hecho de que determinados estudios señalan que la asociación más significativa de esta región del cromosoma 6 con la dislexia es la que tendría lugar específicamente con determinados SNP localizados precisamente en la región reguladora del gen KIAA0319¹⁰⁵. Para otros investigadores, en cambio, y a pesar de estos prometedores resultados, tanto el gen *DCDC2* como el gen KIAA0319 constituirían simples factores de riesgo para el trastorno, cuya relevancia dependería del fondo genético del individuo analizado o incluso del proceso seguido en el propio análisis¹⁰⁸.

DYX3

El tercer *locus* para la dislexia se localiza en el cromosoma 2, posiblemente en la región 2p16-p15¹⁰⁹, aunque también

se ha señalado como probable la región 2p11¹¹⁰ e incluso la región 2q22.3¹¹¹. Francks et al¹¹² acotaron un fragmento de 60-75 Mb de la primera de estas regiones como el posible *locus* DYX3, el cual estaría asociado fundamentalmente al endofenotipo de la conciencia fonológica, descartando, asimismo, que los genes candidatos para el trastorno fuesen dos de los presentes en él, en particular, *SEMA4F*, que codifica una proteína implicada en la determinación de la dirección de desarrollo de los conos de crecimiento de los axones, y *OTX1*, que codifica un factor transcripcional homeótico implicado en la regulación de la especificación y la regionalización del prosencéfalo. Recientemente Anthoni et al¹¹³ han sugerido que el *locus* asociado a la dislexia presente en este cromosoma podría corresponderse con un fragmento de 157 kb situado en la región 2p12, de tal modo que los dos haplotipos de riesgo identificados por ellos, que se solapan entre sí y poseen una extensión conjunta de 16 kb, se encontrarían específicamente en la región cromosómica comprendida entre los genes *MRPL19* y *C2ORF3*, por un lado, y *FLJ13391*, por otro, la cual contendría determinados reguladores a larga distancia de la expresión de los genes *MRPL19* y *C2ORF3*, en particular, como parecen señalar diversas evidencias, entre las que cabe mencionar: a) el hecho de que el desequilibrio de ligamiento observado sea mayor en el caso concreto de estos dos genes; b) la circunstancia de que los genes *MRPL19* y *C2ORF3* se coexpresen en diversas regiones del cerebro adulto; c) la constatación de que la expresión de *C2ORF3* se correlacione satisfactoriamente con la de otros genes relacionados con la dislexia, en particular con la de los genes *DYX1C1*, *ROBO1* y *DCDC2*, mientras que la de *MRPL19* lo haga con la de KIAA0319; d) el hecho de que ninguno de los cambios no sinónimos detectados en sus secuencias codificadoras tenga relación significativa con el trastorno, y e) la circunstancia de que en los individuos heterocigóticos para los alelos de riesgo la expresión de los genes *MRPL19* y *C2ORF3* sea inferior a la detectada en los heterocigóticos normales¹¹³. En el tejido cerebral la expresión del gen *MRPL19* parece dar lugar a un único transcrito¹¹³, el cual codifica una de las proteínas que integran los ribosomas mitocondriales¹¹⁴. Por su parte, el ARNm del gen *C2ORF3* parece sufrir algún tipo de procesamiento alternativo¹¹³, codificando el ARNm principal una proteína de 781 aminoácidos de función desconocida¹¹⁵.

DYX4

Este cuarto *locus* para el trastorno está situado en la región 6q11.2-q12 y fundamentalmente se relaciona con la capacidad de deletreo y codificación fonológica¹¹⁶, si bien aún no ha sido posible clonar ningún gen a partir de él.

DYX5

El quinto *locus* para el trastorno corresponde a la región cromosómica 3p12-q13. En esta región se localiza el gen *ROBO1*, que cabe considerar como el cuarto de los genes candidatos principales para la dislexia identificados hasta el momento, por cuanto se ha constatado que hay correlación entre el trastorno y la menor expresión del gen¹¹⁷. Diversas evidencias indican que la proteína codificada por el gen *ROBO1* podría intervenir en la regulación del crecimiento

de los axones, probablemente de aquellos que cruzan de un hemisferio cerebral a otro^{117,118}. Así, en *Drosophila*, por ejemplo el gen ortólogo, *Robo*, codifica un receptor de membrana que forma parte de una cadena de transducción de señales implicada en la regulación del crecimiento de axones y dendritas¹¹⁹. En el ratón, por su parte, el gen *Robo1*, que se expresa fundamentalmente en el córtex cerebral y en el tálamo en desarrollo, lo hace de forma complementaria a *Slit*, un regulador negativo del crecimiento de los axones; se ha señalado que la proteína *Robo1* intervendría específicamente en la regulación del crecimiento de las fibras que proyectan fuera del córtex cerebral y de las que forman parte las proyecciones talamocorticales¹²⁰. Finalmente, en *Xenopus laevis* la unión de *Slit* al receptor *Robo* parece dar lugar a una inhibición del efecto estimulador que tiene la netrina-1 en la axonogénesis que, de esta manera contribuye a modular el efecto competitivo de las señales atractivas y repulsivas en la velocidad y el sentido de crecimiento de los axones¹²¹. Merece la pena dejar constancia, finalmente, de que el *locus* DYX5 se ha relacionado igualmente con el denominado trastorno de los sonidos del habla (SSD; del inglés, *speech-sound disorder*)¹²², una disfunción cognitiva cuya manifestación clínica más habitual son los errores en la generación de los sonidos del habla, causados por problemas de diversa naturaleza que, si bien afectan a la articulación, conciernen fundamentalmente al procesamiento fonológico y/o el procesamiento lingüístico¹²³. El *locus* del SSD situado en la región 3p12-q13 se ha correlacionado, en particular, con el endofenotipo del trastorno correspondiente a la memoria fonológica¹²⁴.

DYX6

Este *locus* corresponde a la región cromosómica 18p11.2¹²⁵, aunque tampoco en este caso ha sido posible identificar ningún gen candidato a partir de él¹²⁶. No obstante, los análisis de ligamiento realizados hasta el momento sugieren que se trataría de uno de los *loci* más prometedores desde el punto de vista estadístico; está ligado especialmente a los endofenotipos de la capacidad de lectura de palabras únicas y de la conciencia fonológica¹²⁵.

DYX7

El séptimo *locus* para la dislexia se halla en la región 11p15.5 y a él apuntan los análisis de ligamiento realizados por Hsiung et al¹²⁷. De entre los diversos genes contenidos en esta región se ha propuesto que podrían ser candidatos para el trastorno: a) el gen *SCT*, que codifica la denominada secretina, un neuropéptido de la familia del VIP/glucagón, cuya actividad resulta necesaria para el normal desarrollo del cerebro^{128,129}; b) el gen *STIM1*, que interviene presumiblemente en la regulación del desarrollo del sistema nervioso y en la respuesta a los estímulos externos, y codifica una proteína que parece participar en diversos procesos de interacción celular y transducción de señales¹³⁰; c) el gen *MTR1* (*TRPM5*), cuyas características funcionales y cuyo papel fisiológico serían semejantes a los del gen *STIM1*¹³¹, y d) el gen *HRAS*, que codifica una GTPasa que participa en una cadena de transducción de señales implicada en la regulación de la potenciación a largo plazo, la plasticidad

sináptica y el crecimiento y la diferenciación neuronales¹³², y cuya mutación también se relaciona con el autismo¹³³. Sin embargo, el candidato más atractivo a este respecto parece ser el gen *DRD4*, que codifica el receptor D4 de la dopamina, y ello, cuando menos, por tres razones: a) por la circunstancia de que en el caso de este gen la significación estadística del análisis de ligamiento es particularmente elevada¹²⁷; b) por el hecho de que determinadas variantes polimórficas del gen (fundamentalmente la denominada *DRD4 VNTR*, caracterizada por la presencia de siete repeticiones en tándem de un fragmento de 48 pb localizadas en el exón 3) se han relacionado con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)^{134–137}, lo que casaría satisfactoriamente con la comorbilidad que se advierte frecuentemente entre la dislexia y el TDAH^{138,139}, en particular en lo que atañe a algunos de sus endofenotipos, como la inatención (aunque no así la hiperactividad-impulsividad)¹⁴⁰, y c) por la circunstancia de que el gen se expresa en el hipocampo y en el córtex frontal^{141,142}, que son regiones cerebrales que intervienen en las funciones ejecutivas, el procesamiento lingüístico, la memoria y la atención. De todos modos, conviene dejar constancia del hecho de que hasta el momento no se ha logrado detectar ningún ligamiento estadísticamente significativo entre la dislexia y alguno de los alelos del gen *DRD4* asociados al TDAH¹²⁷, por lo que no puede descartarse que en el caso del primero de estos trastornos estén implicadas otras variantes polimórficas del gen o incluso algún gen próximo.

DYX8

El octavo *locus* relacionado con la dislexia corresponde a la región cromosómica 1p34-p36^{143,144}. Este *locus* presenta la singularidad de que contiene un gen homólogo a *KIAA0319*, denominado *KIAA0319L*, uno de cuyos haplotipos parece tener relación, y además de manera bastante significativa, con determinados endofenotipos del trastorno, en particular, con la eficacia lectora (un parámetro compuesto que evalúa conjuntamente la capacidad de identificación y de decodificación de palabras aisladas) y con la nominación rápida de objetos y colores¹⁴⁵. El *locus* se ha relacionado, asimismo, con el TDAH¹⁴⁶.

DYX9

El noveno y último *locus* para la dislexia se encontraría en Xq27.3¹⁴⁷. El interés que posee este *locus* se explica por la circunstancia de que diversas evidencias parecían indicar que en el caso de este trastorno deberían existir alelos de riesgo ligados al sexo¹⁴⁸; una de las más relevantes es la mayor prevalencia de la afección entre los individuos de sexo masculino¹⁴⁹. Conviene tener presente, asimismo, que esta región se ha relacionado con el denominado síndrome del (cromosoma) X frágil¹⁵⁰, una de las formas de retraso mental hereditario más frecuentes, que incluye entre sus síntomas característicos diversas alteraciones del habla^{151,152}, pero también de índole lingüística¹⁵³, y que en la mayor parte de los casos está causado por el silenciamiento transcripcional por metilación del gen *FMR1*¹⁵⁴. Este gen codifica un regulador capaz de modular la traducción de hasta un 4% de los genes cerebrales mediante la formación de complejos

ribonucleoproteínicos (mRNP) en el núcleo de la neurona¹⁵⁵; de este modo desempeña un papel crucial en la regulación de la plasticidad neuronal^{156,157}, merced a su papel en la determinación del correcto establecimiento y la adecuada función de las espinas dendríticas¹⁵⁸.

Otros loci relacionados con la dislexia

Además de los *loci* anteriores, se ha sugerido la existencia de un vínculo estadísticamente significativo entre la dislexia y determinadas regiones de los cromosomas 7 y 13, en particular, con las regiones 7q32.2¹¹⁰, 13q12¹⁵⁹, 13q21¹⁶⁰ y 13q22.1¹²⁵, así como con las regiones 18q22.2-q22.3 y 21q21-q22¹²⁵, si bien tampoco se ha logrado replicar hasta la fecha ninguno de estos resultados.

No cabe duda de que la región 7q32.2 reviste un interés particular, por cuanto su delección parece conllevar, entre otros síntomas, un desarrollo anómalo del lenguaje, como sucede con las descritas por Sarda et al¹⁶¹ y Zeeman et al¹⁶², que afectan, respectivamente, a las regiones 7q31.2-7q32.3 y 7q31.2-7q32.2. Ciertamente, dicho fenotipo anómalo parece estar causado específicamente por la haploinsuficiencia del gen *FOXP2*, localizado en 7q31, el cual codifica un represor transcripcional que parece regular determinados aspectos del proceso de diferenciación neuronal, necesarios, en particular, para la correcta organización y/o el normal funcionamiento de determinados circuitos córtico-tálamo-estriatales asociados a la planificación motriz, el comportamiento secuencial y el aprendizaje procedimental, y relevantes, por consiguiente, para el procesamiento de estímulos lingüísticos. Como es bien conocido, la mutación del gen da lugar a dificultades receptivas y expresivas de diversa índole, que en general se han descrito como una dispraxia orofacial ligada al desarrollo o una disartria espástica, pero que incluyen déficit de carácter específicamente lingüístico que afectan, entre otros aspectos, a la capacidad de almacenamiento de información fonológica relevante por parte de la memoria de trabajo verbal o quizá al proceso de articulación secuencial de unidades con valor fonológico, lo que es especialmente relevante en el caso de la dislexia¹⁶³⁻¹⁶⁶. Es cierto que ni siquiera en los casos en que los análisis parecían sugerir la existencia de una relación entre la dislexia y la región 7q32 ha sido posible encontrar individuos en los que el gen *FOXP2* se encuentre mutado¹¹⁰, si bien tampoco puede descartarse aún la hipótesis de que las supuestas mutaciones podrían haber afectado a alguna de las regiones reguladoras del gen. En todo caso, las conclusiones de los análisis realizados al respecto señalan que, por el momento, ninguno de los *loci* relacionados con el trastorno específico del lenguaje (TEL) sería realmente solapante con los relacionados con la dislexia¹⁶⁷, a pesar de haberse constatado frecuentemente que los individuos que presentan un TEL suelen terminar manifestando alguna forma de dislexia a lo largo de su desarrollo. De hecho, se ha señalado que esta comorbilidad entre el TEL y la dislexia podría explicarse por la circunstancia de que, en gran medida, el primero parece estar causado, asimismo, por un déficit en la memoria fonológica a corto plazo, y quizá también por un déficit en la capacidad de resolución temporal¹⁶⁸. Por esta razón, gran parte de los *loci* relacionados con las formas “canónicas”

del TEL (esto es, no asociadas a la mutación del gen *FOXP2*) siguen resultando *a priori* particularmente atractivos en el caso de la dislexia, como sucede, en particular, con el *locus* SL1, asociado a tres variables que evalúan la capacidad de lectura y, por consiguiente, la memoria de trabajo fonológica; el *locus* SLI3, asociado al endofenotipo del TEL “trastorno de la capacidad de lectura”, y un *locus* adicional situado en 17q23 y asociado al componente fenotípico “problema en la lectura”. Con independencia de que finalmente el gen *FOXP2* esté o no implicado en la aparición de la dislexia, lo cierto es que, en atención a todas estas evidencias, se ha propuesto que ambos trastornos deberían tener una base genética parcialmente común¹⁶⁹, de tal modo que los genes compartidos serían fundamentalmente los que participarían en el establecimiento y el funcionamiento de la memoria fonológica a corto plazo¹⁶⁸. En otro orden de cosas, no deja de ser significativo el hecho de que determinados eventos de reordenación cromosómica que afectan a esta región —en particular, translocaciones cromosómicas balanceadas t(1,7)(q21.3,q34) y t(7,22)(q32,q11.2)— se han correlacionado con el denominado síndrome de Coffin-Siris^{170,171}, caracterizado, entre otros síntomas, por un retraso mental moderado que, en ocasiones, implica una ralentización de la emergencia del lenguaje, si bien en algunos individuos la ontogenia lingüística parece terminar completándose normalmente¹⁷².

En lo que concierne a las regiones presentes en el cromosoma 13, resulta igualmente significativo el hecho de que en la región 13q21, en particular, se localiza precisamente uno de los QTL relacionados con el TEL, en concreto, el *locus* SLI3 que, como se indicó anteriormente, se halla fuertemente asociado al endofenotipo del déficit en la capacidad de lectura¹⁶⁰. En lo que atañe a la región 13q12, conviene tener presente que la región 13q13.2-q14.1, en particular, corresponde a un *locus* del autismo (AUTS3) que muestra un ligamiento estadísticamente significativo con un subtipo de este trastorno que incluye entre sus síntomas distintivos diversos tipos de déficit específicamente lingüísticos¹⁷³; la región 13q13.2-q14.1 incluye, cuando menos, cuatro genes que se expresan en el cerebro y cuyos productos se encuentran implicados presumiblemente en su desarrollo: *NBEA*, *MAB21L1*, *DCAMKL1* y *MADH6* (*SMAD9*)¹⁷⁴ (para una revisión sobre esta región que pretende ser exhaustiva, véase Benítez-Burraco¹⁷⁵). Por otro lado, en 13q12.2 se localiza el gen *CENPJ*¹⁷⁶, que corresponde al *locus* MCPH6 y que codifica una proteína J asociada al centrómero, la cual estaría implicada en la nucleación de los microtúbulos^{177,178}. La mutación de este gen da lugar a una microcefalia primaria, un subtipo de microcefalia congénita en la que característicamente no hay alteraciones neurológicas graves o dismorfias¹⁷⁹ y en la que la reducción anormal del volumen cortical se debe específicamente a una disminución del número de neuronas¹⁸⁰; no obstante, hasta el momento tampoco existen evidencias de una posible relación entre este gen y la dislexia.

Los *loci* discutidos hasta el momento se han identificado fundamentalmente a partir de muestras poblacionales integradas por individuos afectados por el trastorno (en términos categoriales). Sin embargo, hay algunos *loci* adicionales que se han identificado merced a la aplicación de los análisis de ligamiento y de asociación a muestras correspondientes a endofenotipos nucleares de la dislexia. Al margen de los mencionados anteriormente en relación con el TEL y el SSD,

merece la pena destacar, en particular, los asociados a la memoria fonológica (evaluada mediante el test de repetición de pseudopalabras), entre los que parecen encontrarse las regiones 4p12 y 12p y, muy probablemente, también 17q¹⁸¹.

Otros genes candidatos (o que cabe considerar, cuando menos, como factores de riesgo) para la dislexia

El análisis de determinados eventos de reordenación cromosómica ha llevado a la identificación de genes candidatos adicionales para el trastorno (o cuya mutación podría favorecer la aparición de la dislexia en determinados individuos y/o poblaciones). Es el caso, en particular, de los genes *PCNT*, *DIP2A*, *S100B* y *PRMT2*, situados en un fragmento de alrededor de 300 kb perteneciente a la región 21q22.3 (una región situada, por lo demás, a sólo 5 Mb de la relacionada previamente con el trastorno por Fisher et al¹²⁵), y cuya delección se ha relacionado recientemente con la dislexia¹⁸². El gen más prometedor a este respecto parece ser *DIP2A*, que codifica una proteína que forma parte de la denominada ruta de reciclaje del receptor de glutamato de tipo AMPA^{183,184}, la cual parece desempeñar un papel crucial en la regulación de la plasticidad sináptica¹⁸⁴, que es, a su vez, necesaria en los procesos cognitivos que, como es el caso del aprendizaje y la memoria, dependen de la actividad del hipocampo¹⁸⁴ y que parecen encontrarse afectados en los individuos disléxicos¹⁸⁵. En el ratón el gen ortólogo se expresa abundantemente en el sistema nervioso central, una vez que la identidad de las diferentes regiones cerebrales ya está establecida, por lo que se ha señalado que el papel desempeñado por la proteína Dip2 podría consistir en proporcionar determinadas señales posicionales a los axones, las cuales serían determinantes para su normal crecimiento y para el correcto establecimiento de los patrones de interconexión neuronales¹⁸⁶. Por su parte, el gen *PCNT* (que en los individuos analizados por Poelmans et al¹⁸² se encuentra sólo parcialmente delecionado) codifica la denominada pericentrina 2, que regula la unión de la gammatubulina al núcleo del centrosoma durante el proceso de nucleación de los microtúbulos, una etapa fundamental para el normal desarrollo del huso acromático durante la mitosis¹⁸⁷. Conviene tener presente que se han descrito numerosos trastornos cognitivos causados por la mutación de genes que codifican proteínas que interactúan con los microtúbulos, como es el caso de los genes *ASPM*, *CYLN2* o *MAPT*¹⁸⁸, además de algunos de los relacionados con la propia dislexia y de los genes *DCX* y *FLNA* (véase más adelante).

Conclusiones

Los conocimientos de que disponemos actualmente acerca de las causas neuronales y genéticas de la dislexia empiezan a permitir atisbar con mayor fundamento la (compleja) etiología de este trastorno y, por extensión, el modo en que surgen y se organizan durante el desarrollo los circuitos cerebrales relacionados con los diversos aspectos de la cognición. El cuadro general que resulta de este creciente *corpus* de datos genéticos, bioquímicos, histológicos,

anatómicos y fisiológicos es que la mutación de determinados genes (entre los que probablemente se encuentren *DYX1C1*, *DCDC2*, *KIAA0139* y *ROBO1*) da lugar a proteínas disfuncionales que producen determinadas alteraciones en el patrón normal de migración y de interconexión de ciertas poblaciones neuronales, las cuales originan, a su vez, cambios anatómicos y fisiológicos específicos en regiones cerebrales concretas, que tienen como consecuencia un procesamiento anormal de los sonidos del habla, pero que sobre todo dan lugar a una disfunción del componente fonológico de la memoria de trabajo verbal (con la particularidad de que el primero de estos dos déficit contribuiría a reforzar el alcance del segundo durante las primeras etapas del desarrollo, si bien generalmente terminaría desapareciendo conforme aumenta la edad del individuo)^{189,190}. La relación causal entre los genes candidatos para la dislexia (o que pueden considerarse como factores de riesgo para su aparición) identificados hasta la fecha y las disfunciones cognitivas asociadas característicamente a este trastorno se ha visto corroborada y reforzada en los últimos años gracias al desarrollo de modelos animales y, en particular, merced a los resultados derivados de distintos experimentos de ARNi realizados en roedores. La conclusión más significativa a este respecto ha sido que, con la posible salvedad de *ROBO1*, sobre el que, por el momento, no hay datos disponibles, las alteraciones estructurales causadas por un descenso en la expresión de los genes ortólogos son sustancialmente semejantes a las descritas en el cerebro de los individuos disléxicos, aunque también (y especialmente en lo que concierne a los agregados heterotópicos nodulares periventriculares) a las observadas en los afectados por otras enfermedades causadas por una migración anormal de las neuronas corticales, como es el caso de la denominada heterotopia periventricular¹⁹¹, entre cuyos síntomas distintivos se encuentra, significativamente, una menor capacidad de lectura, aun en los casos en que el coeficiente intelectual es normal¹⁹². No deja de ser significativo, asimismo, que esta afección esté causada por la mutación del gen *FLNA*, que codifica una filamina-1, una fosfoproteína implicada, al igual que *DCDC2*, en la regulación de la dinámica de los microtúbulos y, en particular, en el establecimiento de reacciones cruzadas entre los filamentos de actina, las cuales parecen ser necesarias para la correcta regulación del movimiento celular. Este hecho, unido a la circunstancia de que la expresión del gen es particularmente elevada durante el desarrollo del córtex cerebral, parece corroborar la hipótesis de que también la proteína FLNA podría resultar esencial durante la embriogénesis para la correcta regulación de la migración de las neuronas hasta su destino definitivo en el córtex cerebral¹⁹¹. Por lo demás, y ya en un nivel superior de complejidad biológica, la inactivación de los genes ortólogos a los genes candidatos para la dislexia da lugar, asimismo, a disfunciones que también recapitulan, en gran medida, las observadas en los individuos disléxicos, puesto que originan déficit de naturaleza auditiva y cognitiva que cabe correlacionar de forma igualmente satisfactoria con los observados en los individuos disléxicos¹⁹⁰.

Surge, consecuentemente, una pregunta particularmente relevante y de gran calado¹⁰, que no es otra que la razón por la que la mutación de genes que parecen controlar aspectos generales del proceso de migración e interconexión neuronales, y que no sólo se expresan en

las regiones cerebrales que integran específicamente el sistema de procesamiento relacionado con la lectura, tal como se describió anteriormente, sino también en otras regiones diferentes, tanto durante el desarrollo embrionario como en el estadio adulto, da lugar a un trastorno cognitivo que, hasta cierto punto, posee un carácter homogéneo en términos clínicos (aunque es cierto que, como se apuntó al comienzo de esta revisión, se ha señalado que podrían existir diversos subtipos) y parece afectar a capacidades cognitivas particularmente específicas (todo ello dejando al margen la circunstancia, también harto significativa, de que difícilmente cualquiera de estas regiones puede caracterizarse con propiedad como encargada de modo exclusivo de un determinado tipo de proceso, puesto que, teniendo en cuenta la capacidad resolutive de las técnicas de neuroimagen no invasivas empleadas actualmente en su análisis *in vivo*, dichas regiones parecen revestir más bien un carácter multifuncional).

Esta cuestión entronca, en primer lugar, con algunos de los problemas planteados en este trabajo en relación con la definición del fenotipo disléxico (aunque resulta evidente que remite también, y de un modo necesario, a la manera en que los genes intervienen en el desarrollo y el funcionamiento del cerebro, tal como se caracterizará más adelante), en particular con: a) las limitaciones a las que debe enfrentarse una categorización clínica del trastorno basada en la definición de un síndrome como el resultado de la homogeneización de las disfunciones observadas en un conjunto de individuos, la cual, consecuentemente, no siempre logrará aprehender de forma satisfactoria (y habitualmente dejará de lado) la (relativa) variabilidad fenotípica sintomática que se advierte, de hecho, entre los individuos afectados por el trastorno; b) la propia existencia de diversos subtipos del trastorno, señalada anteriormente, que además no se dejan explicar de forma conjunta remitiendo a una hipótesis etiológica única, y c) el fenómeno de la comorbilidad que se observa frecuentemente entre la dislexia y otros trastornos cognitivos que se inician en la infancia y que presentan como característica común un déficit en la capacidad de aprendizaje y de adquisición de competencias específicas (en particular, el TEL, el SSD y el TDAH).

Las circunstancias anteriores han llevado a sugerir que, en lugar de describir la dislexia como un trastorno independiente y clínicamente homogéneo, podría ser más apropiado hacerlo como un subtipo particular de un trastorno cognitivo de mayor entidad o, si se quiere, como una manifestación específica de un déficit cognitivo más general, de manera que existirían otros subtipos u otras manifestaciones, que corresponderían a lo que venimos describiendo tradicionalmente como trastornos comórbidos de la dislexia o incluso como diversos subtipos de ella. De modo alternativo (aunque en realidad sería más oportuno afirmar que de manera complementaria), se ha señalado, asimismo, que al igual que ocurre en el caso de otras enfermedades con un componente hereditario significativo (y, por inclusión, con otros trastornos del lenguaje), lo que se ha venido caracterizando como una entidad clínica discreta podría corresponder realmente a un conglomerado de diferentes trastornos con una sintomatología parecida y causados por un déficit distinto, de manera que cada uno de dichos déficit incrementaría la probabilidad de padecer un trastorno susceptible de

ser caracterizado en términos clínicos como dislexia. Así, en el caso concreto de esta afección, y si bien el déficit que revestiría un carácter nuclear sería el que concierne a la capacidad de procesamiento fonológico (como también parece serlo, por lo demás, en el caso del TEL y probablemente del SSD), los déficit de carácter auditivo o visual contribuirían decisivamente a incrementar su incidencia y/o su gravedad.

Por otro lado, la dificultad que plantea lograr una separación precisa en términos clínicos entre los diferentes trastornos del lenguaje (pero también entre éstos y aquellos otros que afectan simultáneamente a aspectos diferentes y/o generales de la cognición) no difiere de otras controversias de naturaleza cualitativamente semejante, como pueden ser: a) la existente en torno a la verdadera naturaleza y el genuino alcance de las disociaciones que presumiblemente se advertirían en los individuos afectados por trastornos lingüísticos (y también cognitivos) adquiridos, en el sentido de que la disfunción de la competencia lingüística que, por ejemplo, se observa en la mayoría de los individuos afásicos parece afectar a aspectos generales del lenguaje y no tanto a entidades gramaticales específicas tal como son definidas por la lingüística¹⁹³ (para una discusión más detallada, véase Benítez-Burraco⁶⁷); b) la que existiría en este mismo sentido en lo que atañe a los trastornos cognitivos ligados al desarrollo (un caso paradigmático sería el del síndrome de Williams-Beuren, en el que supuestamente sólo estaría afectada la cognición de tipo visuoespacial, mientras que la competencia lingüística se vería sustancialmente preservada¹⁹⁴); c) la planteada acerca de las verdaderas consecuencias que para la competencia lingüística tendría la mutación de determinados genes que afectan a la cognición, como puede ser el caso paradigmático de *FOXP2* en relación con el lenguaje^{67,163-166}, o d) la que deriva de la relevante constatación de que las disfunciones lingüísticas asociadas a muchos de estos trastornos puedan variar a lo largo de la ontogenia y en respuesta a la terapia correctora. No obstante, y a pesar de estas dificultades, tampoco es menos cierto que en un trastorno como la dislexia: a) se advierte típicamente durante la ontogenia una discrepancia característica entre el desarrollo de la competencia lectora y la manera y el ritmo con que se adquieren las restantes capacidades cognitivas; b) sucede que todos los individuos afectados por el trastorno presentan malformaciones cerebrales y patrones anómalos de activación cerebral durante las tareas de lectura que son sustancialmente semejantes, y c) que aunque, como se comentó anteriormente, el sistema de procesamiento neuronal implicado en las tareas de lectura es suficientemente plástico, casi nunca es capaz de corregir por completo la totalidad de las disfunciones asociadas al trastorno disléxico (con independencia de la naturaleza de la terapia que se haya seguido).

Finalmente, y en lo que concierne específicamente al fenómeno de la comorbilidad, la explicación más plausible, a la luz de los datos de que disponemos actualmente, es que los trastornos comórbidos deben compartir algún tipo de déficit subyacente. En determinadas ocasiones dicho déficit estaría causado por una misma disfunción cerebral, resultante de la mutación de un mismo gen. Es lo que sucedería, por ejemplo, en el caso del SSD y de la dislexia en relación con la memoria fonológica y el *locus* DYX3, donde se localiza el gen *ROBO1*, o lo que parece ocurrir con el primero

de estos trastornos y determinados subtipos de autismo que llevan aparejado un déficit de carácter lingüístico (aunque probablemente habría que incluir también a este respecto los síndromes de Angelman y Prader-Willi) en relación con la región 15q11-13^{175,195}. Esta circunstancia implicaría que algunos de los circuitos neuronales que forman parte de los dispositivos de procesamiento de los que dependen las capacidades cognitivas que se ven afectadas en estos trastornos podrían ser los mismos, de modo que el desarrollo y la operatividad de todos los niveles de complejidad biológica relacionados con dichas habilidades cognitivas podrían estar regulados, en buena medida, por programas genéticos que serían parcialmente solapantes. Así, en el caso concreto de la dislexia y los trastornos comórbidos, en particular, el TEL y el SSD, los genes compartidos serían fundamentalmente los que participarían en la regulación del desarrollo y el establecimiento del patrón general de interconexión de los circuitos neuronales causantes de la memoria fonológica a corto plazo¹⁶⁸).

A la luz de todo lo discutido anteriormente, parece razonable señalar la conveniencia de no seguir concibiendo la dislexia como un trastorno causado por la disfunción de circuitos, estructuras o dispositivos neuronales causantes específicamente de la capacidad de lectura y deletreo, los cuales funcionarían de forma autónoma con respecto a otros circuitos, estructuras o dispositivos implicados en el procesamiento de información de naturaleza lingüística o incluso no lingüística. Antes bien, siguiendo a Marcus¹⁹⁶ en su caracterización de la cognición en general, también en lo que atañe a los fundamentos biológicos de la competencia lectora lo relevante en términos neuronales no sería tanto la existencia de porciones concretas de tejido cerebral dedicadas exclusivamente al procesamiento de información relacionada con la codificación y decodificación de grafemas (aunque es posible que existan algunas), sino el diseño exacto de un patrón de interconexión específico que relacionaría circuitos, estructuras y dispositivos neuronales que deberían concebirse realmente como subcomponentes de mecanismos de computación empleados en la resolución de tareas de muy diversa naturaleza, incluidas, desde luego, las relacionadas con la lectura. Por lo demás, conviene tener presente que sólo las propiedades iniciales de un sistema neuronal (de lectura) de esta naturaleza y así constituido resultarían realmente de la puesta en marcha y la operatividad de un programa de desarrollo innato (y en buena medida, codificado genéticamente), por cuanto dicho programa se encargaría (únicamente) de regular la proliferación, la migración y, hasta cierto punto, la especialización estructural y funcional de las neuronas que integran los diversos circuitos, estructuras o regiones que conforman dicho sistema, algo que se conseguiría básicamente merced a la inducción programada del crecimiento de axones y dendritas, así como del establecimiento de contactos sinápticos entre las neuronas. Sin embargo, los patrones de interconexión sináptica generados de este modo revestirían un carácter excesivamente genérico (“las neuronas del tipo X han de conectarse con las de la clase Y”) como para que terminase generándose una arquitectura neuronal plenamente operativa⁹. Por consiguiente, el itinerario de desarrollo y las propiedades finales de dicho sistema responsable de la competencia lectora estarán necesaria y sustancialmente condicionados por el modo en que aquellas

características iniciales se vean remodeladas a lo largo de la vida del individuo merced al efecto del ambiente en que crezca y de los estímulos (educativos y/o terapéuticos) que reciba (algo que, en último término, resulta posible gracias a la plasticidad —siempre controlada y limitada— inherente a la mayoría de las estructuras neuronales).

Y algo semejante cabría afirmar en lo que concierne a los genes identificados hasta el momento cuya mutación parece constituir un componente causal significativo (o un factor de riesgo) en la aparición de la dislexia. También en este caso lo relevante no sería tanto la identidad y el papel fisiológico exactos desempeñados por dichos genes, sino fundamentalmente la caracterización precisa de la arquitectura del programa genético del que forman parte y que contribuye (conjuntamente con otros factores, como los de naturaleza epigenética, los relacionados con la herencia materna, los derivados de la dinámica del propio proceso de desarrollo —y que conforman el denominado ambiente ontogenético—, los concernientes a los restantes grados de complejidad del sustrato biológico de la competencia lectora, así como los de índole ambiental) a regular el desarrollo (y hasta cierto punto, el funcionamiento) de los circuitos y estructuras neuronales que integran los sistemas de procesamiento que hacen posible la lectura. La hipótesis más plausible en relación con dicho programa es que la mayoría de los genes que forman parte de él tendrían una naturaleza pleotrópica, de modo que desempeñarían funciones diferentes en momentos y lugares distintos durante la ontogenia del organismo (en este sentido, conviene destacar que todos los genes candidatos para el trastorno identificados hasta el momento no sólo se expresan en otras regiones cerebrales al margen de las que no integran el sistema neuronal implicado en la capacidad de lectura, sino que también lo hacen fuera del sistema nervioso central), si bien, y de modo simultáneo, sus productos actuarían de forma coordinada (en el espacio y el tiempo) para dar lugar a la arquitectura neuronal básica de dicho sistema de procesamiento (poligenismo). En último término, esta concepción del papel desempeñado por los genes en el desarrollo del sustrato neuronal cuya disfunción origina la dislexia permitiría explicar su heterogeneidad fenotípica y su variabilidad genotípica, que se traduce en la existencia de diversos subtipos, así como de diferentes genes candidatos y factores de riesgo genéticos distintos en diferentes poblaciones y para distintos subtipos, como también en la posibilidad de que alguno de estos alelos de riesgo esté presente en individuos no afectados, que determinados individuos afectados no presenten alelos de riesgo o que individuos que presentan los mismos alelos de riesgo manifesten diversos grados de afectación. Pero igualmente permitiría explicar la comorbilidad que se observa entre la dislexia y otros trastornos del lenguaje y la cognición. Así, por un lado, en un contexto poligénico como éste, la contribución de cada producto disfuncional al fenotipo anómalo siempre será, en general, pequeña, poco predecible y condicionada a la de multitud de otros genes (además de verse condicionada, asimismo, por el contexto molecular y ontogenético y por los estímulos ambientales que recibe el individuo durante su desarrollo). Por otro lado, en un contexto pleotrópico, como también es éste, un gen defectuoso formará parte simultáneamente de dos (o más) programas genéticos diferentes, por lo que su mutación afectará a

la vez al desarrollo (y al funcionamiento) de dos (o más) circuitos, estructuras o dispositivos neuronales y, por consiguiente, a dos (o más) procesos cognitivos, lo que dará lugar a síntomas clínicos susceptibles de interpretarse como característicos de dos (o más) trastornos cognitivos diferentes.

Financiación

Este trabajo ha sido realizado al amparo del proyecto de investigación "Biolingüística: fundamento genético, desarrollo y evolución del lenguaje" (HUM2007-60427/FILO), subvencionado por el Ministerio de Educación y Ciencia, con financiación parcial FEDER.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lyon G, Shaywitz S, Shaywitz B. A definition of dyslexia. *Ann Dyslexia*. 2003;53:1–14.
2. Shaywitz BA, Fletcher J, Shaywitz SE. Defining and classifying learning disabilities and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol*. 1995;10:S50–7.
3. Shaywitz SE, Shaywitz BA. Dyslexia, (Specific Reading Disability). *Biol Psychiatry*. 2005;57:1301–9.
4. Shaywitz S, Morris R, Shaywitz B. The Education of dyslexic children from childhood to young adulthood. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:451–75.
5. Stevenson H, Stigler J, Lucker G, Lee S, Hsu C, Kitamura S. Reading disabilities: the case of Chinese, Japanese, and English. *Child Dev*. 1982;53:1164–81.
6. Caravolas M. The nature and causes of dyslexia in different languages. Cambridge: Blackwell; 2005.
7. Shaywitz S, Escobar M, Shaywitz B, Fletcher J, Makuch R. Evidence that dyslexia may represent the lower tail of a normal distribution of reading ability. *N Engl J Med*. 1992;326:145–50.
8. Olson RK, Forsberg H, Wise B. Genes, environment, and the development of orthographic skills. In: Berninger VW, editor. The varieties of orthographic knowledge, I: theoretical and developmental issues. Dordrecht: Kluwer; 1994. p. 27–71.
9. Ramus F. Genes, brain, and cognition: a roadmap for the cognitive scientist. *Cognition*. 2006;101:247–69.
10. Paracchini S, Scerri T, Monaco AP. The genetic lexicon of dyslexia. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2007;8:57–79.
11. Habib M. The neurological basis of developmental dyslexia: an overview and working hypothesis. *Brain*. 2000;123:2373–99.
12. Ramus F, Rosen S, Dakin SC, Day BL, Castellote JM, White S, et al. Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*. 2003;126:841–65.
13. Temple E, Poldrack RA, Protopapas A, Nagarajan S, Salt T, Tallal P, et al. Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:13907–12.
14. Lovegrove WJ, Bowling A, Badcock D, Blackwood M. Specific reading disability: differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science*. 1980;210:439–40.
15. Gathercole SE, Baddeley AD. Working memory and language. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1993.
16. Baddeley A. Working memory. *Science*. 1992;255:556–9.
17. Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working memory and finger tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci*. 1997;17:9675–85.
18. Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:7943–7.
19. Stein J, Walsh V. To see but not to read: the magnocellular theory of dyslexia. *Trends Neurosci*. 1997;20:147–52.
20. 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 Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:2636–41.
21. Brady SA, Shankweiler DP. Phonological processes in literacy. Hillsdale: Lawrence Erlbaum; 1991.
22. Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:8939–44.
23. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry*. 2002;52:101–10.
24. Cohen L, Lehericy S, Chochon F, Lemer C, Rivaud S, Dehaene S. Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the visual word form area. *Brain*. 2002;125:1054–69.
25. McCandliss BD, Cohen L, Dehaene S. The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends Cogn Sci*. 2003;7:293–9.
26. Schlaggar BL, McCandliss BD. Development of neural systems for reading. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:475–503.
27. Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR, et al. Neurobiological studies of reading and reading disability. *J Commun Disord*. 2001;34:479–92.
28. Blumstein SE. Phonological aspects of aphasia. In: Sarno MT, editor. Acquired aphasia. San Diego: Academic Press; 1998. p. 157–85.
29. Martin RC, Breedin SD, Damian MF. The relation of phoneme discrimination, lexical access, and short-term memory: a case study and interactive activation account. *Brain Lang*. 1999;70:437–82.
30. Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cogn Sci*. 1998;2:355–62.
31. Uylings HBM, Malofeeva LI, Bogolepova IN, Amunts K, Zilles K. Broca's language area from a neuroanatomical and developmental perspective. In: Hagoort P, Brown C, editors. Neurocognition of language processing. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 319–36.
32. Kaan E, Stowe LA. Storage and computation in the brain: a neuroimaging perspective. In: Nootboom S, Weerman F, Wijnen F, editors. Storage and computation in the language faculty. Dordrecht: Kluwer; 2002. p. 257–98.
33. Grodzinsky Y. The neurology of syntax: Language use without Broca's area. *Behav Brain Sci*. 2000;23:1–71.
34. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*. 1985;18:222–33.
35. Humphreys P, Kaufmann WE, Galaburda AM. Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol*. 1990;2:727–38.
36. Galaburda AM, Kemper TL. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Ann Neurol*. 1979;6:94–100.
37. Sokol DK, Golomb MR, Carvalho KS, Edwards-Brown M. Reading impairment in the neuronal migration disorder of periventricular nodular heterotopia. *Neurology*. 2006;66:294.

38. Klingberg T, Hedeus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, et al. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*. 2000;25:493–500.
39. Deutsch GK, Dougherty RF, Bammer R, Siok WT, Gabrieli JD, Wandell BA. Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex*. 2005;41:354–63.
40. Pernet C, Andersson J, Paulesu E, Demonet JF. When all hypotheses are right: A multifocal account of dyslexia. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:2278–92.
41. Demonet J-F, Taylor MJ, Chaix Y. Developmental dyslexia. *Lancet*. 2004;363:1451–60.
42. Eckert M. Neuroanatomical markers for dyslexia: a review of dyslexia structural imaging studies. *Neuroscientist*. 2004;10:362–71.
43. Paulesu E, Demonet J-F, Fazio F, McCrory E, Chanoine V, Brunswick N, et al. Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science*. 2001;291:2165–7.
44. Maisog JM, Einbinder ER, Flowers DL, Turkeltaub PE, Eden GF. A meta-analysis of functional neuroimaging studies of dyslexia. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1145:237–59.
45. Cao F, Bitan T, Booth JR. Effective brain connectivity in children with reading difficulties during phonological processing. *Brain Lang*. 2008;107:91–101.
46. Shaywitz S, Shaywitz B, Fulbright R, Skudlarski P, Mencl W, Constable RT. Neural systems for compensation and persistence: young adult outcome of childhood reading disability. *Biol Psychiatry*. 2003;54:25–33.
47. Nakamura K, Dehaene S, Jobert A, Le Bihan D, Kouider S. Subliminal convergence of kanji and kana words: further evidence for functional parcellation of the posterior temporal cortex in visual word perception. *J Cogn Neurosci*. 2005;17:954–68.
48. Siok WT, Niu Z, Jin Z, Perfetti CA, Tan LH. A structural-functional basis for dyslexia in the cortex of Chinese readers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:5561–6.
49. Francks C, MacPhie IL, Monaco AP. The genetic basis of dyslexia. *Lancet Neurol*. 2002;1:483–90.
50. Temple E, Deutsch GK, Poldrack RA, Miller SL, Tallal P, Merzenich MM, et al. Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: evidence from functional MRI. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2003;100:2860–5.
51. Merzenich MM, Jenkins WM, Johnston P, Schreiner C, Miller SL, Tallal P. Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science*. 1996;271:76–80.
52. Tallal P, Miller SL, Bedi G, Byrna G, Wang X, Nagarajan SS, et al. Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science*. 1996;271:81–3.
53. Olson RK, Datta H, Gayan J, DeFries JC. A behavioral-genetic analysis of reading disabilities and component processes. In: Klein R, McMullen P, editors. *Converging methods for understanding reading and dyslexia*. Cambridge: MIT Press; 1999. p. 133–55.
54. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav*. 2006;5:113–9.
55. DeFries JC, Fulker DW, Labuda MC. Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins. *Nature*. 1987;329:537–9.
56. Gayan J, Forsberg H, Olson RK. Genetic influences of subtypes of dyslexia. *Behav Genet*. 1994;24:513.
57. Stevenson J, Graham P, Fredman G, McLoughlin V. A twin study of genetic influences on reading and spelling ability and disability. *J Child Psych Psychol*. 1987;28:229–47.
58. Rumsey JM, Horwitz B, Donohue BC, Nace K, Maisog JM, Andreason P. Phonological and orthographic components of word recognition: a PET-rCBF study. *Brain*. 1997;120:739–59.
59. Hohnen B, Stevenson J. The structure of genetic influences on general cognitive, language, phonological and reading abilities. *Dev Psychol*. 1999;35:590–603.
60. Tiu RD, Wadsworth SJ, Olson RK, DeFries JC. Causal models of reading disability: a twin study. *Twin Res*. 2004;7:275–83.
61. Paracchini S, Steer CD, Buckingham LL, Morris AP, Ring S, Scerri T, et al. Association of the KIAA0319 dyslexia susceptibility gene with reading skills in the general population. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1576–84.
62. Pennington BF, Gilger JW, Pauls D, Smith SA, Smith SD, DeFries JC. Evidence for major gene transmission of developmental dyslexia. *JAMA*. 1991;266:1527–34.
63. Chapman NH, Raskind WH, Thomson JB, Berninger VW, Wijsman EM. Segregation analysis of phenotypic components of learning disabilities. II. Phonological decoding. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;121:60–70.
64. DeFries JC, Alarcon M, Olson RC. Genetic aetiologies of reading and spelling deficits: developmental differences. In: Hulme C, Snowling M, editors. *Dyslexia: biology, cognition and intervention*. Londres: Whurr; 1997. p. 20–37.
65. Cardon LR, Bell JL. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet*. 2001;2:91–9.
66. Gibson CJ, Gruen JR. The human lexinome: genes of language and reading. *J Commun Disord*. 2008;41:409–20.
67. Benítez-Burraco A. ¿Hasta qué punto son específicos los trastornos específicos del lenguaje? Implicaciones para una caracterización biológica de la facultad lingüística humana. *Ludus Vitalis*. 2009;XVI:101–34.
68. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science*. 1994;264:1733–9.
69. Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet*. 1995;11:241–7.
70. Hofmann HA. Functional genomics of neural and behavioral plasticity. *J Neurobiol*. 2003;54:272–82.
71. Fisher SE. Tangled webs: tracing the connections between genes and cognition. *Cognition*. 2006;101:270–97.
72. Williams J, O'Donovan MC. The genetics of developmental dyslexia. *Eur J Hum Genet*. 2006;4:681–9.
73. Grigorenko EL, Wood FB, Meyer MS, Hart LA, Speed WC, Shuster A, et al. Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *Am J Hum Genet*. 1997;60:27–39.
74. Schulte-Körne G, Grimm T, Nothen MM, Müller-Myhsok B, Cichon S, Vogt IR, et al. Evidence for linkage of spelling disability to chromosome 15. *Am J Hum Genet*. 1998;63:279–82.
75. Morris DW, Robinson L, Turic D, Duke M, Webb V, Milham C, et al. Family-based association mapping provides evidence for a gene for reading disability on chromosome 15q. *Hum Molec Genet*. 2000;9:843–8.
76. Taipale M, Kaminen N, Nopola-Hemmi J, Haltia T, Myllyluoma B, Lyytinen H, et al. A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:11553–8.
77. Blatch GL, Lässle M. The tetratricopeptide repeat: a structural motif mediating protein-protein interactions. *BioEssays*. 1999;21:932–9.
78. Tapia-Páez I, Tammimies K, Massinen S, Roy AL, Kere J. The complex of TFII-I, PARP1, and SFPQ proteins regulates the DYX1C1 gene implicated in neuronal migration and dyslexia. *FASEB J*. 2008;22:3001–9.
79. Rosen GD, Bai J, Wang Y, Fiondella CG, Threlkeld SW, LoTurco JJ, et al. Disruption of neuronal migration by RNAi of Dyx1c1

- results in neocortical and hippocampal malformations. *Cereb Cortex*. 2007;17:2562–72.
80. Wang Y, Paramasivam M, Thomas A, Bai J, Kaminen-Ahola N, Kere J, et al. DYX1C1 functions in neuronal migration in developing neocortex. *Neuroscience*. 2006;143:515–22.
 81. Threlkeld SW, McClure MM, Bai J, Wang Y, LoTurco JJ, Rosen GD, et al. Developmental disruptions and behavioral impairments in rats following in utero RNAi of Dyx1c1. *Brain Res Bull*. 2007;71:508–14.
 82. Cammarota M, Bevilacqua LRM, Ardenghi P, Paratcha G, Levi de Stein M, Izquierdo I, et al. Learning-associated activation of nuclear MAPK, CREB and Elk-1, along with Fos production, in the rat hippocampus after a one-trial avoidance learning: abolition by NMDA receptor blockade. *Mol Brain Res*. 2000;76:36–46.
 83. Berman DE. Modulation of taste-induced Elk-1 activation by identified neurotransmitter systems in the insular cortex of the behaving rat. *Neurobiol Learn Mem*. 2003;79:122–6.
 84. Marino C, Citterio A, Giorda R, Facchetti A, Menozzi G, Vanzin L, et al. Association of short-term memory with a variant within DYX1C1 in developmental dyslexia. *Genes Brain Behav*. 2007;6:640–6.
 85. Dahdouh F, Anthoni H, Tapia-Páez I, Peyrard-Janvid M, Schulte-Körne G, Warnke A, et al. Further evidence for DYX1C1 as a susceptibility factor for dyslexia. *Psychiatr Genet*. 2009;19:59–63.
 86. Grigorenko EL. The first candidate gene for dyslexia: Turning the page of a new chapter of research. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:11190–2.
 87. Fisher SE, Marlow AJ, Lamb J, Maestrini E, Williams DF, Richardson AJ, et al. A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *Am J Hum Genet*. 1999;64:146–56.
 88. Gayan J, Smith SD, Cherny SS, Cardon LR, Fulker DW, Brower AM, et al. Quantitative-trait locus for specific language and reading deficits on chromosome 6p. *Am J Hum Genet*. 1999;64:157–64.
 89. Marlow AJ, Fisher SE, Francks C, MacPhie IL, Cherny SS, Richardson AJ, et al. Use of multivariate linkage analysis for dissection of a complex cognitive trait. *Am J Hum Genet*. 2003;72:561–70.
 90. Deffenbacher KE, Kenyon JB, Hoover DM, Olson RK, Pennington BF, DeFries JC, et al. Refinement of the 6p21.3 quantitative trait locus influencing dyslexia: linkage and association analyses. *Hum Genet*. 2004;115:128–38.
 91. Meng H, Smith SD, Hager K, Held M, Liu J, Olson RK, et al. DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2005;102:17053–8.
 92. Laing MA, Coonrod S, Hinton BT, Downie JW, Tozer R, Rudnicki MA, et al. Male sexual dysfunction in mice bearing targeted mutant alleles of the PEA3 ets gene. *Mol Cell Biol*. 2000;20:9337–45.
 93. Graef IA, Wang F, Charron F, Chen L, Neilson J, Tessier-Lavigne M, et al. Neurotrophins and netrins require calcineurin/NFAT signaling to stimulate outgrowth of embryonic axons. *Cell*. 2003;113:657–70.
 94. Francis F, Koulakoff A, Boucher D, Chafey P, Schaar B, Vinet MC, et al. Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons. *Neuron*. 1999;23:247–56.
 95. Des Portes V, Pinard JM, Billuart P, Vinet MC, Koulakoff A, Carrie A, et al. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell*. 1998;92:51–61.
 96. Burbridge TJ, Wang Y, Volz AJ, Peschansky VJ, Lisann L, Galaburda AM, et al. Postnatal analysis of the effect of embryonic knockdown and overexpression of candidate dyslexia susceptibility gene homolog Dcdc2 in the rat. *Neuroscience*. 2008;152:723–33.
 97. Schumacher J, Anthoni H, Dahdouh F, König IR, Hillmer AM, Kluck N, et al. Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet*. 2006;78:52–62.
 98. Wilcke A, Weissfuss J, Kirsten H, Wolfram G, Boltze J, Ahnert P. The role of gene DCDC2 in German dyslexics. *Ann Dyslexia*. 2009;59:1–11.
 99. Francks C, Paracchini S, Smith SD, Richardson AJ, Scerri TS, Cardon LR, et al. A 77-kilobase region of chromosome 6p22.2 is associated with dyslexia in families from the United Kingdom and from the United States. *Am J Hum Genet*. 2004;75:1046–58.
 100. Cope N, Harold D, Hill G, Moskvina V, Stevenson J, Holmans P, et al. Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *Am J Hum Genet*. 2005;76:581–91.
 101. Londin ER, Meng H, Gruen JR. A transcription map of the 6p22.3 reading disability locus identifying candidate genes. *BMC Genomics*. 2003;4:25.
 102. Paracchini S, Thomas A, Castro S, Lai C, Paramasivam M, Wang Y, et al. The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration. *Hum Mol Genet*. 2006;15:1659–66.
 103. Velayos-Baeza A, Toma C, Paracchini S, Monaco AP. The dyslexia-associated gene KIAA0319 encodes highly N- and O-glycosylated plasma membrane and secreted isoforms. *Hum Mol Genet*. 2008;17:859–71.
 104. Velayos-Baeza A, Toma C, Da Roza S, Paracchini S, Monaco AP. Alternative splicing in the dyslexia-associated gene KIAA0319. *Mamm Genome*. 2007;18:627–34.
 105. Harold D, Paracchini S, Scerri T, Dennis M, Cope N, Hill G, et al. Further evidence that the KIAA0319 gene confers susceptibility to developmental dyslexia. *Mol Psychiatry*. 2006;11:1085–91.
 106. Luciano M, Lind PA, Duffy DL, Castles A, Wright MJ, Montgomery GW, et al. A haplotype spanning KIAA0319 and TTRAP is associated with normal variation in reading and spelling ability. *Biol Psychiatry*. 2007;62:811–7.
 107. Ludwig KU, Roeske D, Schumacher J, Schulte-Körne G, König IR, Warnke A, et al. Investigation of interaction between DCDC2 and KIAA0319 in a large German dyslexia sample. *J Neural Transm*. 2008;115:1587–9.
 108. Fisher SE, Francks C. Genes, cognition and dyslexia: learning to read the genome. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:250–7.
 109. Fagerheim T, Raeymaekers P, Tonnessen FE, Pedersen M, Tranebjærg L, Lubs HA. A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2. *J Med Genet*. 1999;36:664–9.
 110. Kaminen N, Hannula-Jouppi K, Kestila M, Lahermo P, Muller K, Kaaranen M, et al. A genome scan for developmental dyslexia confirms linkage to chromosome 2p11 and suggests a new locus on 7q32. *J Med Genet*. 2003;40:340–5.
 111. Raskind WH, Igo RP, Chapman NH, Berninger VW, Thomson JB, Matsushita M, et al. A genome scan in multigenerational families with dyslexia: Identification of a novel locus on chromosome 2q that contributes to phonological decoding efficiency. *Mol Psychiatry*. 2005;10:699–711.
 112. Francks C, Fisher SE, Olson RK, Pennington BF, Smith SD, DeFries JC, et al. Fine mapping of the chromosome 2p12–16 dyslexia susceptibility locus: quantitative association analysis and positional candidate genes SEMA4F and OTX1. *Psychiatric Genet*. 2002;12:35–41.
 113. Anthoni H, Zucchelli M, Matsson H, et al. A locus on 2p12 containing the co-regulated MRPL19 and C2ORF3 genes is associated to dyslexia. *Hum Mol Genet*. 2007;16:667–77.
 114. Kenmochi N, Suzuki T, Uechi T, Magoori M, Kuniba M, Higa S, et al. The human mitochondrial ribosomal protein genes:

- mapping of 54 genes to the chromosomes and implications for human disorders. *Genomics*. 2001;77:65–70.
115. Takimoto M, Mao P, Wei G, Yamazaki H, Miura T, Johnson AC, et al. Molecular analysis of the GCF gene identifies revisions to the cDNA and amino acid sequences. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1447:125–31.
 116. Petryshen TL, Kaplan BJ, Liu MF, Schmill de French N, Tobias R, Hughes ML, et al. Evidence for a susceptibility locus on chromosome 6q influencing phonological coding dyslexia. *Am J Med Genet*. 2001;105:507–17.
 117. Hannula-Jouppi K, Kaminen-Ahola N, Taipale M, Eklund R, Nopola-Hemmi J, Kaariainen H, et al. The axon guidance receptor gene *ROBO1* is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genet*. 2005;1:e50.
 118. McGrath LM, Smith SD, Pennington BF. Breakthroughs in the search for dyslexia candidate genes. *Trends Mol Med*. 2006;12:333–41.
 119. Kidd T, Brose K, Mitchell KJ, Fetter RD, Tessier-Lavigne M, Goodman CS, et al. Roundabout controls axon crossing of the CNS midline and defines a novel subfamily of evolutionarily conserved guidance receptors. *Cell*. 1998;92:205–15.
 120. Bagri A, Marin O, Plump AS, Mak J, Pleasure SJ, Rubenstein JLR, et al. Slit proteins prevent midline crossing and determine the dorsoventral position of major axonal pathways in the mammalian forebrain. *Neuron*. 2002;33:233–48.
 121. Stein E, Tessier-Lavigne M. Hierarchical organization of guidance receptors: silencing of netrin attraction by Slit through a Robo/DCC receptor complex. *Science*. 2001;291:1928–38.
 122. Nopola-Hemmi J, Myllyluoma B, Haltia T, Taipale M, Ollikainen V, Ahonen T, et al. A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3. *J Med Genet*. 2001;38:658–64.
 123. 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.
 124. Stein CM, Schick JH, Taylor HG, Shriberg LD, Millard C, Kundtz-Kluge A, et al. Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading. *Am J Hum Genet*. 2004;74:283–97.
 125. Fisher SE, Francks C, Marlow AJ, MacPhie IL, Newbury DF, Cardon LR, et al. Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia. *Nat Genet*. 2002;30:86–91.
 126. Fisher SE, DeFries JC. Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:767–80.
 127. Hsiung G-YR, Kaplan BJ, Petryshen TL, Lu S, Field LL. A dyslexia susceptibility locus (*DYX7*) linked to dopamine D4 receptor (*DRD4*) region on chromosome 11p15.5. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;125:112–9.
 128. Nussdorfer GG, Bahcelioglu M, Neri G, Malendowicz LK. Secretin, glucagon, gastric inhibitory polypeptide, parathyroid hormone, and related peptides in the regulation of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Peptides*. 2000;21:309–24.
 129. Yung WH, Leung PS, Ng SS, Zhang J, Chan SC, Chow BK. Secretin facilitates GABA transmission in the cerebellum. *J Neurosci*. 2001;21:7063–8.
 130. Parker NJ, Begley CG, Smith PJ, Fox RM. Molecular cloning of a novel human gene (*D11S4896E*) at chromosomal region 11p15.5. *Genomics*. 1996;37:253–6.
 131. Prawitt D, Enklaar T, Klemm G, Gartner B, Spangenberg C, Winterpacht A, et al. Identification and characterization of *MTR1*, a novel gene with homology to melastatin (*MLSN1*) and the *trp* gene family located in the *BWS-WT2* critical region on chromosome 11p15.5 and showing allele-specific expression. *Hum Mol Genet*. 2000;9:203–16.
 132. Zhu JJ, Qin Y, Zhao M, Van Aelst L, Malinow R. Ras and Rap control AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Cell*. 2002;110:443–555.
 133. Comings DE, Wu S, Chiu C, Muhleman D, Sverd J. Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders. *Psychiatry Res*. 1996;63:25–32.
 134. Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I, et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (*DRD4*) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet*. 2000;96:258–61.
 135. McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del'Homme M, Cantor RM, et al. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (*DRD4*) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry*. 2000;5:531–6.
 136. Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet*. 2001;105:471–8.
 137. Schmidt LA, Fox NA, Perez-Edgar K, Hu S, Hamer DH. Association of *DRD4* with attention problems in normal childhood development. *Psychiatr Genet*. 2001;11:25–9.
 138. Purvis KL, Tannock R. Language abilities in children with attention deficit hyperactivity disorder, reading disabilities, and normal controls. *J Abnorm Child Psychol*. 1997;25:133–44.
 139. Shaywitz SE. Dyslexia. *N Engl J Med*. 1998;338:307–12.
 140. Willcutt EG, Pennington BF, Olson RK, DeFries JC. Understanding comorbidity: a twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144:709–14.
 141. Defagot MC, Malchiodi EL, Villar MJ, Antonelli MC. Distribution of D4 dopamine receptor in rat brain with sequence-specific antibodies. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997;45:1–12.
 142. Primus RJ, Thurkauf A, Xu J, Yevich E, McInerney S, Shaw K, et al. II. Localization and characterization of dopamine D4 binding sites in rat and human brain by use of the novel D4 receptor–selective ligand [³H]NGD 94–1. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;282:1020–7.
 143. Froster U, Schulte-Körne G, Hebebrand J, Remschmidt H. Cosegregation of balanced translocation (1,2) with retarded speech development and dyslexia. *Lancet*. 1993;342:178–9.
 144. Rabin M, Wen XL, Hepburn M, Lubs HA, Feldman E, Duara R. Suggestive linkage of developmental dyslexia to chromosome 1p34–p36. *Lancet*. 1993;342:178.
 145. Couto JM, Gomez L, Wigg K, Cate-Carter T, Archibald J, Anderson B, et al. The KIAA0319-like (*KIAA0319L*) Gene on chromosome 1p34 as a candidate for reading disabilities. *J Neurogenet*. 2008;22:295–313.
 146. Zhou K, Asherson P, Sham P, Franke B, Anney RJ, Buitelaar J, et al. Linkage to chromosome 1p36 for attention-deficit/hyperactivity disorder traits in school and home settings. *Biol Psychiatry*. 2008;64:571–6.
 147. De Kovel CGF, Hol FA, Heister JG AM, Willemsen JJ HT, Sandkuijl LA, Franke B, et al. Genomewide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family. *J Med Genet*. 2004; 41:652–7.
 148. Knopnik VS, Alarcón M, DeFries JC. Common and specific gender influences on individual differences in reading performance: a twin study. *Pers Individ Dif*. 1998;25:269–77.
 149. Rutter M, Caspi A, Fergusson D, Horwood LJ, Goodman R, Maughan B, et al. Sex differences in developmental reading disability. *JAMA*. 2004;291:2007–12.
 150. Harrison CJ, Jack EM, Allen TD, Harris R. The fragile X: a scanning electron microscopic study. *J Med Genet*. 1983;20:280–5.

151. Lugenbeel KA, Peier AM, Carson NL, Chudley AE, Nelson DL. Intragenic loss of function mutations demonstrate the primary role of FMR1 in fragile X syndrome. *Nat Genet.* 1995;10:483–5.
152. Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, Riddle JE, Tran HX, Hagerman RJ. Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. *Am J Med Genet.* 1996;64:388–94.
153. Schrande-Stumpel C, Gerver W-J, Meyer H, Engelen J, Mulder H, Fryns J-P. Prader-Willi-like phenotype in fragile X syndrome. *Clin Genet.* 1994;45:175–80.
154. Warren ST, Sherman SL. The fragile X syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, Vol. 8. New York: McGraw Hill; 2001. p. 1257–89.
155. Jin P, Warren ST. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9:901–8.
156. Lendvai B, Stern EA, Chen B, Svoboda K. Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo. *Nature.* 2000;404:876–81.
157. O'Donnell WT, Warren ST. A decade of molecular studies of fragile X syndrome. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:315–38.
158. Greenough WT, Klintsova AY, Irwin SA, Galvez R, Bates KE, Weiler IJ. Synaptic regulation of protein synthesis and the fragile X protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:7101–6.
159. Igo RP, Chapman NH, Berninger VW, Matsushita M, Brkanac Z, Rothstein JH, et al. Genomewide scan for real-word reading subphenotypes of dyslexia: Novel chromosome 13 locus and genetic complexity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141:15–27.
160. Bartlett CW, Flax JF, Logue MW, Vieland VJ, Bassett AS, Tallal P, et al. A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *Am J Hum Genet.* 2002;71:45–55.
161. Sarda P, Turleau C, Cabanis MO, Jalaguier J, De Grouchy J, Bonnet H. Délétion interstitielle du bras long du chromosome 7. *Ann Genet.* 1988;31:258–61.
162. Zeesman S, Nowaczyk MJ, Teshima I, Roberts W, Cardy JO, Brian J, et al. Speech and language impairment and oromotor dyspraxia due to deletion of 7q31 that involves FOXP2. *Am J Med Genet A.* 2006;140:509–14.
163. Benítez-Burraco A. FOXP2: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares. *Rev Neurol.* 2005a;40:671–82.
164. 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.* 2005b;41:37–44.
165. Benítez-Burraco A. FOXP2 y la biología molecular del lenguaje: nuevas evidencias. I. Aspectos fenotípicos y modelos animales. *Rev Neurol.* 2008a;46:289–98.
166. 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.* 2008b;46:351–9.
167. Fisher SE, Lai CSL, Monaco AP. Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:57–80.
168. Newbury DF, Bishop DV, Monaco AP. Genetic influences on language impairment and phonological short-term memory. *Trends Cogn Sci.* 2005;9:528–34.
169. Bishop DVM. Genetic influences on language impairment and literacy problems in child. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42:189–98.
170. McPherson EW, Laneri G, Clemens MM, Kochmar SJ, Surti U. Apparently balanced t(1,7)(q21.3,q34) in an infant with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;71:430–3.
171. McGhee EM, Klump CJ, Bitts SM, Cotter PD, Lammer EJ. Candidate region for Coffin-Siris syndrome at 7q32–34. *Am J Med Genet.* 2000;93:241–3.
172. Swillen A, Glorieux N, Peeters M, Fryns J-P. The Coffin-Siris syndrome: data on mental development, language, behavior and social skills in children. *Clin Genet.* 1995;48:177–82.
173. Bradford Y, Haines J, Hutcheson H, Gardiner M, Braun T, Sheffield V, et al. Incorporating language phenotypes strengthens evidence of linkage to autism. *Am J Med Genet.* 2001;105:539–47.
174. Smith M, Woodroffe A, Smith R, Holguin S, Martinez J, Filipek PA, et al. Molecular genetic delineation of a deletion of chromosome 13q12–q13 in a patient with autism and auditory processing deficits. *Cytogenet Genome Res.* 2002;98:233–9.
175. Benítez-Burraco A. Autismo y lenguaje: aspectos moleculares. *Rev Neurol.* 2008;46:40–8.
176. Bond J, Roberts E, Springell K, Lizarraga S, Scott S, Higgins J, et al. A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size. *Nat Genet.* 2005;37:353–5.
177. Hung L-Y, Tang C-JC, Tang TK. Protein 4.1 R-135 interacts with a novel centrosomal protein (CPAP) which is associated with the gamma-tubulin complex. *Molec Cell Biol.* 2000;20:7813–25.
178. Hung L-Y, Chen H-L, Chang C-W, Li B-R, Tang TK. Identification of a novel microtubule-destabilizing motif in CPAP that binds to tubulin heterodimers and inhibits microtubule assembly. *Molec Biol Cell.* 2004;15:2697–706.
179. Dobyns WB. Primary microcephaly: new approaches for an old disorder. *Am J Hum Genet.* 2002;112:315–7.
180. Woods CG. Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:1–6.
181. Brkanac Z, Chapman NH, Igo RP, Matsushita MM, Nielsen K, Berninger VW, et al. Genome scan of a nonword repetition phenotype in families with dyslexia: evidence for multiple loci. *Behav Genet.* 2008;38:462–75.
182. Poelmans G, Engelen JJ, Van Lent-Albrechts J, Smeets HJ, Schoenmakers E, Franke B, et al. Identification of novel dyslexia candidate genes through the analysis of a chromosomal deletion. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150:140–7.
183. Yu G, Zerucha T, Ekker M, Rubenstein JLR. Evidence that GRIP, a PDZ-domain protein which is expressed in the embryonic forebrain, coactivates transcription with DLX homeodomain proteins. *Brain Res Dev Brain Res.* 2001;130:217–30.
184. Collingridge GL, Isaac JTR. Functional roles of protein interactions with AMPA and kainate receptors. *Neurosci Res.* 2003;47:3–15.
185. Swanson HL, Howard CB, Saez L. Do different components of working memory underlie different subgroups of reading disabilities? *J Learn Disabil.* 2006;39:252–69.
186. Mukhopadhyay M, Pelka P, DeSousa D, Kablar B, Schindler A, Rudnicki MA, et al. Cloning, genomic organization and expression pattern of a novel Drosophila gene, the disc-interacting protein 2 (dip2), and its murine homolog. *Gene.* 2002;293:59–65.
187. Flory MR, Moser MJ, Monnat RJ, Davis TN. Identification of a human centrosomal calmodulin-binding protein that shares homology with pericentrin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:5919–23.
188. Benítez-Burraco A. Genes y lenguaje: aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos. Barcelona: Reverté; 2009. p. 212–5, 236, 308–9.
189. Galaburda AM. Dyslexia—a molecular disorder of neuronal migration: the 2004 Norman Geschwind Memorial Lecture. *Ann Dyslexia.* 2005;55:151–65.
190. Galaburda AM, LoTurco J, Ramus F, Fitch RH, Rosen GD. From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nat Neurosci.* 2006;9:1213–7.
191. 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.

192. Chang BS, Ly J, Appignani B, Bodell A, Apse KA, Ravenscroft RS, et al. Reading impairment in the neuronal migration disorder of periventricular nodular heterotopia. *Neurology*. 2005;64:799–803.
193. Newmeyer FJ. Genetic dysphasia and linguistic theory. *J Neurolinguistics*. 1997;10:47–73.
194. Bellugi U, Lichtenberger L, Mills D, Galaburda A, Korenberg JR. Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome. *Trends Neurosci*. 1999;22: 197–207.
195. Benítez-Burraco A. Genes y lenguaje: aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos. Barcelona: Reverté; 2009. p. 174.
196. Marcus GF. The birth of the mind. How a tiny number of genes creates the complexities of human thought. New York: Basic Books; 2004. p. 132.