

Autismo y lenguaje: aspectos moleculares

A. Benítez-Burraco

AUTISMO Y LENGUAJE: ASPECTOS MOLECULARES

Resumen. Introducción. El autismo es un trastorno cognitivo que incluye entre sus síntomas distintivos un déficit en el componente pragmático del lenguaje. Sin embargo, parecen existir determinados subtipos en los que se advierten además otros déficits que afectan a los componentes fonológico, léxico, sintáctico y morfológico del lenguaje. Desarrollo. Los análisis de ligamiento y de asociación encaminados a identificar los genes que constituyen factores causales o de riesgo para el trastorno han permitido caracterizar determinados loci que aparecen ligados o asociados de forma estadísticamente significativa con endofenotipos del autismo de carácter lingüístico. Conclusiones. Los genes a los que apunta este tipo de análisis desempeñan diversos papeles biológicos, relacionados con el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso. En determinadas ocasiones, los loci identificados coinciden con otros que se habían vinculado previamente con distintos trastornos del lenguaje (un caso paradigmático sería el de la región cromosómica 7q31 en relación con el trastorno específico del lenguaje), lo que sugiere que dichos trastornos y el autismo podrían compartir una base genética parcialmente común, que explicaría las semejanzas que se advierten entre ellos a nivel fenotípico. [REV NEUROL 2008; 46: 40-8]

Palabras clave. Autismo. Biología molecular. Comorbilidad. Lenguaje. Programa genético. TEL.

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno cognitivo que conlleva la aparición de diversas anomalías durante el crecimiento del individuo, un patrón estereotipado y restringido de actividades e intereses, y una incapacidad para la interacción social y la comunicación recíproca [1]. El autismo se engloba dentro de los denominados trastornos pervasivos del desarrollo –en inglés, *pervasive developmental disorder* (PDD)–, entre los que se incluyen, además del propio autismo, el síndrome de Asperger y los trastornos pervasivos del desarrollo inespecíficos –en inglés, *PDD not otherwise specified* (PDD-NOS)–, los cuales, lejos de organizarse como un conjunto de categorías discretas, se describen con mayor propiedad en términos de posiciones diferentes dentro de un amplio espectro de trayectorias de desarrollo de las capacidades comunicativas y lingüísticas, de interacción social y de comportamiento [2,3] (Fig. 1).

En esta revisión se discuten los factores genéticos que pueden considerarse factores causales significativos o de riesgo para los trastornos del lenguaje asociados al autismo. Al margen de su interés clínico y terapéutico, esta aproximación molecular permite discutir de forma más productiva la cuestión de la comorbilidad que se advierte entre (determinados subtipos de) autismo y trastornos (específicos) del lenguaje, y, en último término, la naturaleza y la estructura del programa genético responsable del desarrollo y del funcionamiento del ‘órgano del lenguaje’.

ASPECTOS LINGÜÍSTICOS DEL AUTISMO

Se ha determinado que en alrededor del 20% de los niños autistas el síndrome comienza tras un período de desarrollo normal de entre 12 y 24 meses de duración, el cual va seguido de una regresión cognitiva que afecta en primer lugar al lenguaje, provocando una pérdida paulatina de las habilidades lingüísticas adquiridas hasta ese momento [4]. No obstante, en el resto de los individuos afectados suelen advertirse diversos trastornos de índole lingüística, incluyendo una ecolalia o un uso invertido de los pronombres, aunque fundamentalmente un déficit característico en lo que se refiere al componente pragmático del lenguaje, que suele implicar la existencia de un uso estereotipado o idiosincrásico de éste [5] y que se manifiesta incluso en aquellos individuos que logran adquirir una competencia lingüística aparentemente normal en lo concerniente a la fonología, la morfología o la sintaxis [6]; de forma excepcional puede aparecer además una hiperlexia o un desarrollo precoz de la capacidad de lectura [7]. También se ha descrito en los individuos autistas la presencia de determinados problemas articulatorios, en particular, la existencia de una tasa anormalmente elevada de errores residuales [8].

Sin embargo, en un análisis más pormenorizado de esta cuestión, Rapin et al [9] han señalado que realmente existirían diferentes itinerarios de desarrollo lingüístico en los individuos autistas. Estos investigadores han sugerido, en particular, la presencia de dos subtipos de individuos autistas en lo concerniente a sus capacidades de índole lingüística: un primer subtipo correspondería a aquellos individuos que presentan un desarrollo normal de los componentes fonológico, léxico, sintáctico y morfológico del lenguaje; el segundo subtipo correspondería, consecuentemente, a aquellos otros que manifiestan un trastorno lingüístico que no afecta exclusivamente al componente pragmático de éste [10]. La proporción que se advierte entre ambos subgrupos en la población autista se ha estimado entre 2 y 3 a 1 [11]. Entre las características más significativas del segundo subtipo se encontraría la existencia de un déficit moderado de vocabulario y procesamiento fonológico, y de un trastorno más acusado en lo que se refiere a las operaciones sintácticas y semánticas de mayor nivel, sin que se aprecie, sin embargo, un déficit articulatorio significativo [11].

Aceptado tras revisión externa: 18.12.07.

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

Correspondencia: Dr. Antonio Benítez Burraco. Departamento de Filología Española. Área de Lingüística. Facultad de Filología. Campus de Humanidades El Milán. Universidad de Oviedo. E-33011 Oviedo (Asturias). E-mail: abenitez@us.es

Trabajo 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.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

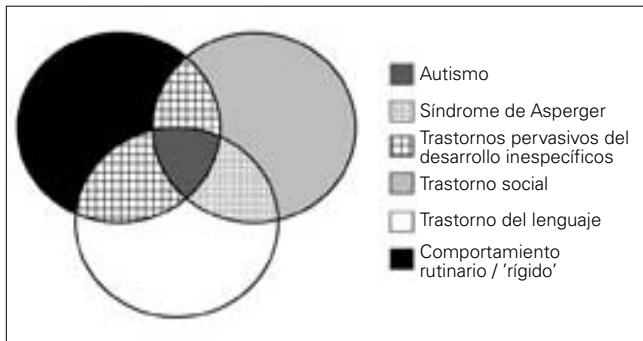


Figura 1. Representación esquemática del espectro autista (adaptado de [3] con permiso de John Wiley & Sons).

ASPECTOS MOLECULARES DE LA DISFUNCIÓN LINGÜÍSTICA EN EL AUTISMO

Parece bien establecido que el autismo tiene una base genética, si bien su patrón de herencia es particularmente complicado, involucrando seguramente a múltiples genes que interactúan entre sí de forma compleja [12]. Por otro lado, al igual que sucede con otros trastornos del comportamiento (incluyendo los de carácter lingüístico), no sólo existen distintas variantes y subtipos del trastorno, sino también diferentes endofenotipos (esto es, componentes cuantificables del espacio comprendido entre el trastorno y los genes, de naturaleza cognitiva, neuroanatómica, neurofisiológica o bioquímica [13]) relevantes, cada uno de los cuales suele presentar una asociación o un ligamiento significativos y preferentes con un determinado *locus* (o con determinados *loci*).

Numerosos análisis parecen concluir la existencia de una asociación o de un ligamiento estadísticamente significativos entre determinados *loci* y endofenotipos de carácter lingüístico y/o determinados subtipos de autismo que incluyen entre sus síntomas distintivos algún tipo de déficit lingüístico:

Una primera región particularmente interesante es la comprendida entre dos picos de ligamiento situados en el cromosoma 13 [14], en particular la zona 13q13.2-q14.1 (correspondiente al *locus AUTS3*), que incluye, al menos, cuatro genes que se expresan en el cerebro y que presumiblemente se encuentran implicados en su desarrollo [15]: *NBEA*, *MAB21L1*, *DCAMKLI* y *MADH6 (SMAD9)*:

- En el ratón, el gen *Nbea* codifica una proteína putativa citosólica que podría interactuar con la subunidad reguladora de tipo II (fundamentalmente con α -RII) de la proteína cinasa A, determinando su especificidad de sustrato [16]. La proteína se expresa únicamente en determinadas células sinápticas y, en general, se asocia a las endomembranas del aparato de Golgi. Estudios adicionales han correlacionado la incidencia de traslocaciones que interrumpen la secuencia del gen *NBEA* con la aparición de determinadas formas idiopáticas de autismo [17], lo que ha contribuido a reforzar la hipótesis de que la mutación de este gen podría ser una de las causas del trastorno.
- El gen *MAB21L1* codifica una proteína nuclear de 41 kDa y se expresa en diversas áreas embrionarias, incluyendo el cerebro y las estructuras derivadas de la cresta neural, por lo que presumiblemente estaría implicado en la regulación de distintos aspectos del desarrollo del sistema nervioso (seguramente junto con otros factores de crecimiento, como TGF β 1) [18]. En determinados individuos se ha detectado

una expansión anormal de una secuencia altamente polimórfica localizada en el extremo 5' no traducido del gen y constituida por entre 6 y 31 tripletes de CAG, la cual llega a alcanzar entre 45 y 50 tripletes; ello recuerda a lo que sucede en el caso de otros trastornos neurológicos [19].

El gen *DCAMKLI* codifica una proteína que presenta algunos de los motivos funcionales característicos de la doblecortina, el producto del gen *DCX*, por lo que se cree que también podría implicarse en la regulación de la migración neuronal; el gen se expresa fundamentalmente durante el desarrollo embrionario, aunque también lo hace en el individuo adulto [20].

- El gen *MADH6 (SMAD9)* también se expresa preferentemente durante el desarrollo embrionario [21]; las proteínas de tipo MAD forman parte de la cadena de transducción de señales en las que intervienen, asimismo, los factores de crecimiento transformadores de tipo β (TGF β), que son proteínas involucradas en la regulación de la proliferación y la diferenciación celulares, así como del desarrollo [22].

Resulta significativo constatar que esta región del cromosoma 13 se encuentra muy próxima a una de las regiones identificadas en los análisis de ligamiento encaminados a determinar los *loci* implicados en las variantes convencionales (esto es, no ligadas a la mutación del gen *FOXP2*) del trastorno específico del lenguaje (TEL), en particular el *locus SLI3* (13q21), que se halla fuertemente asociado al endofenotipo del trastorno en la capacidad de lectura [23].

Una segunda zona particularmente relevante sería la región 7q31-36 (*locus AUTS1*), que parece contener uno o más genes que incrementan la susceptibilidad al autismo.

Al *locus* 7q31 (*AUTS1B*) apuntan fundamentalmente los análisis de ligamiento realizados a partir de muestras poblacionales de individuos autistas que manifiestan anomalías lingüísticas graves [24,25]. El análisis más exhaustivo a este respecto es el llevado a cabo por Alarcón et al [26], quienes partieron de la consideración de que los diferentes endofenotipos –de carácter lingüístico y conductual– que conforman el síndrome autístico, se asociarían presumiblemente a diferentes QTL (*quantitative trait loci*). Los endofenotipos empleados por estos investigadores fueron, en particular, el ‘comportamiento repetitivo y estereotipado’, la ‘edad de la primera frase’ y la ‘edad de la primera palabra’. Aunque inicialmente la mayor significación desde el punto de vista estadístico fue la que ligaba a este último endofenotipo con el brazo pequeño del cromosoma 7, un examen más resolutivo de los picos de ligamiento obtenidos en el análisis parecía indicar que sería el primero de ellos el que se hallaría ligado de forma más significativa a este *locus*. Estas discrepancias llevaron a Alarcón et al [26] a sugerir que el supuesto *locus* de susceptibilidad al autismo situado en el cromosoma 7 sería realmente la consecuencia de dos QTL diferentes, uno para el componente lingüístico y otro para el conductual. La existencia de un ligamiento significativo entre la región 7q y un desarrollo anómalo del lenguaje ha sido confirmada por otros investigadores [14]. Conviene tener presente que la región cromosómica 7q31 coincide con dos de los *loci* asociados al TEL: con el *locus* correspondiente al gen *FOXP2 (locus SPCH1)* y con un *locus* adicional que correspondería a una variante ‘canónica’ de este trastorno (no asociada, en principio, a una mutación de ese gen). El efecto fenotípico de la mutación del gen *FOXP2* se ha descrito como una dispraxia orofacial ligada al desarrollo [27] y como

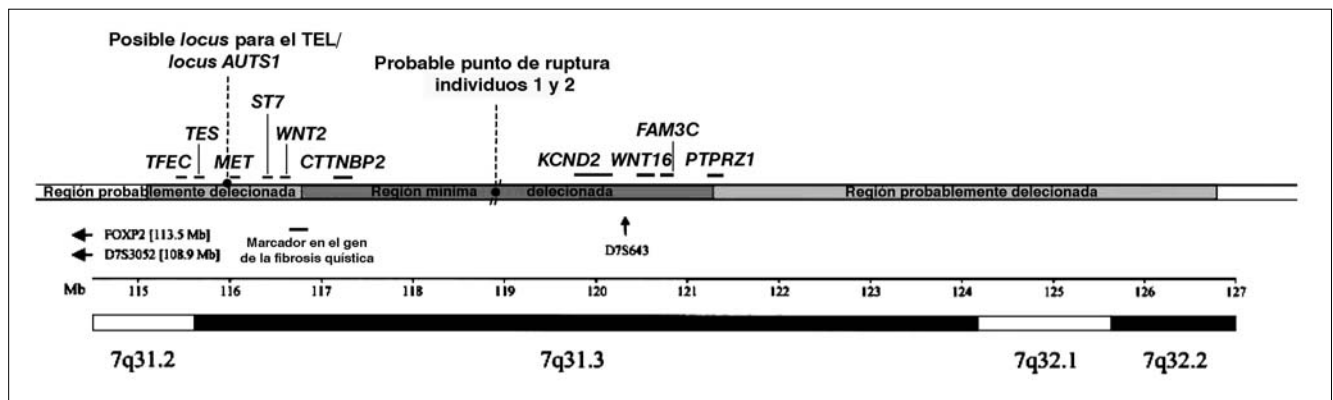


Figura 2. Aspectos moleculares más relevantes de las regiones cromosómicas 7q31.2 y 7q31.3 en relación con el autismo y los trastornos del lenguaje. Sobre el mapa genético se ha indicado la localización de los genes más significativos a este respecto relacionados potencialmente con el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso. Se ha señalado, asimismo, la región en la que se localizaría el posible lugar de ruptura de las traslocaciones descritas por Lai et al [38] y Warburton et al [39] (individuos 1, diagnosticado de autismo, y 2, diagnosticado de TEL), que estaría comprendida entre el marcador existente en el gen de la fibrosis quística y el marcador D7S643. Además del gen *CTTNBP2*, cuya mutación se ha relacionado con el autismo (v. texto), esta región incluye el gen *KCND2*, que se expresa fundamentalmente en diversas estructuras subcorticales, como la amígdala, el núcleo caudado, el cerebelo, el hipocampo, la sustancia negra y el tálamo [50,51], y que codifica un canal de K⁺ activado por voltaje de tipo A específico del cerebro, el cual parece desempeñar un papel preeminente en la fase de repolarización que sigue al potencial de acción [50] (la alteración de la homeostasis iónica relacionada con el potencial de acción se ha asociado con una variante del TEL [52]). Dicha región se situaría además dentro de la región mínima delecionada en el paciente descrito por Tyson et al [40] (v. texto), la cual aparece sombreada en el esquema (las regiones flanqueantes, que también podrían delecionarse en dicho individuo, se han sombreado en un tono de gris más claro). Del mismo modo, se ha señalado en el esquema el locus para una forma 'canónica' de TEL que parece existir en esta región y al que apuntan los análisis de asociación llevados a cabo por O'Brien et al [37]. Este locus se corresponde realmente con una región comprendida entre el marcador D7S3052 y el existente en el gen de la fibrosis quística, de ahí que, además de la porción indicada en el esquema, se incluyan también hasta 6 Mb adicionales en dirección al gen *FOXP2* (no representado). Al margen de los genes *ST7*, *WNT2* y *MET*, que se discuten en el texto, este fragmento contiene dos genes adicionales que podrían relacionarse con el desarrollo del sistema nervioso: el gen *TES*, que codifica un factor proteínico con tres dominios de tipo LIM y que podría estar involucrado en la regulación negativa del crecimiento celular [53], y el gen *TFEC*, que codifica un factor transcripcional que funcionaría indistintamente como activador y como represor, dependiendo del tipo celular, y que contiene un motivo principal que presenta una gran semejanza en términos estructurales con el existente en el factor transcripcional MITF [54], el cual interviene en la regulación del desarrollo de determinados tipos celulares.

una disartria acompañada de una dispraxia verbal y de errores residuales del habla [28]; no obstante, los individuos afectados manifiestan diversos déficit adicionales de carácter lingüístico, tanto en el plano expresivo como receptivo, que afectan a las capacidades de comprensión morfológica y morfosintáctica, de generación morfológica, de almacenamiento de información fonológicamente relevante y de recuperación de elementos del léxico (en términos cuantitativos y cualitativos) [27-31]. La proteína mutante parece interferir con el normal desarrollo y funcionamiento de determinados circuitos corticoestriatocorticales asociados a la planificación motora, el comportamiento secuencial y el aprendizaje procedimental, y relevantes también para el componente computacional del lenguaje [32]. Sea como fuere, y a pesar de la significación estadística del ligamiento que se obtiene entre el componente lingüístico del autismo y la región 7q31, la secuencia del gen *FOXP2* es normal en todos los individuos autistas que se han analizado hasta la fecha [33-35], si bien Gong et al [36] parecen haber detectado la existencia de una asociación significativa entre el trastorno y uno de los polimorfismos del gen. No obstante, tampoco puede descartarse que el ligamiento que se observa tenga lugar realmente con determinadas mutaciones del gen, aún por caracterizar, que afecten a alguna región reguladora de la expresión de éste [37]. Una posibilidad alternativa, teniendo en cuenta la limitación que supone el pequeño tamaño de las muestras empleadas en estos estudios, es que el gen *FOXP2* contribuya a incrementar en una pequeña proporción el riesgo de padecer autismo [35]. Una tercera posibilidad sería que el locus *AUTSIB* estuviera situado realmente en la región 7q31.2-q31.3, siendo, por consiguiente, independiente del locus correspondiente al gen *FOXP2*, y coincidiendo probablemente con el segundo locus para el TEL que parece existir

en la región 7q31 (Fig. 2). Las evidencias que parecen corroborar esta hipótesis serían las siguientes:

- La ruptura específicamente de la región 7q31.3 en determinados eventos de traslocación cromosómica da lugar a fenotipos que se han descrito como autismo y como TEL, dependiendo del paciente [38,39] (Fig. 2).
- La deleción de un fragmento de entre 4,4 y 11,8 Mb de esta región se asocia a un complejo fenotipo que incluye diversos trastornos cognitivos, incluyendo un déficit moderado de carácter lingüístico [40].
- La deleción de la región 7q31.1-7q31.31, que incluye la secuencia de los genes *FOXP2* y *WNT2* (Fig. 2) da lugar a un fenotipo caracterizado por la existencia de una dismorfia facial, un retraso mental moderado, un tono oromotor bajo y una dispraxia verbal ligada al desarrollo, pero que no satisface, en cambio, los criterios diagnósticos característicos del autismo (ADOS-G) [41].
- En determinados individuos autistas se ha constatado la interrupción de algunos de los genes contenidos en la región 7q31.2-q31.3, fundamentalmente del gen *RAY1* (*ST7*) (Fig. 2), cuyo producto, en virtud de las características de los principales motivos estructurales que presenta, podría corresponderse con un receptor de membrana de lipoproteínas de baja densidad, el cual formaría parte de alguna cadena de transducción de señales y/o intervendría en la regulación de determinados procesos de excitación [42] (de todos modos, el locus de este gen parece corresponderse realmente con un sistema multigénico, en el que existen, además del gen *RAY1*, hasta cuatro secuencias que darían lugar a sendos ARN no codificadores aparentemente funcionales [43,44]).
- En la región 7q31 se localizan otros genes implicados en el

desarrollo y el funcionamiento del cerebro cuya mutación se ha asociado al trastorno. El primero de ellos es el gen *WNT2*, cuyo producto podría formar parte de una ruta reguladora del crecimiento y de la organogénesis, que cuando se interrumpe en el ratón da lugar a individuos cuyo rasgo fenotípico más destacado es la disminución de la interacción social [45]. Wassink et al [25] han sugerido, en particular, la existencia de una cosegregación entre el gen *WNT2* y determinadas variantes de autismo caracterizadas por anomalías lingüísticas graves, si bien otros investigadores [41,46,47] han descartado la implicación de este gen en el autismo. Por otro lado, se ha demostrado la asociación del trastorno con el alelo C del gen *MET*, el cual presenta una secuencia promotora alternativa que reduce a la mitad su nivel de expresión y que lleva aparejada, asimismo, una modificación de los determinantes de ADN implicados en la unión de diversos factores transcripcionales encargados de su modulación [48]; el gen *MET* codifica un receptor de membrana con actividad tirosinasa, integrado presumiblemente en una cadena de transducción de señales encargada de la regulación del crecimiento y de la maduración de determinadas regiones del neocórtex y del cerebelo [48]. Finalmente, el gen *CTTNBP2* codifica una proteína que podría interactuar con la cortactina, una proteína que se une a la actina y que parece estar implicada en la remodelación del citoesqueleto celular y en la regulación de la interacción entre éste y determinados receptores proteínicos unidos a la membrana plasmática [49].

Por otro lado, diversos análisis sugieren la asociación del autismo con distintos polimorfismos del gen *En2* [55-57]. Los alelos anormales de este gen, localizado en 7q36 (*locus AUTS1A*), podrían ser la causa de hasta el 40% de los casos de trastornos del espectro autista [57]. El gen se expresa en el cerebelo [58] y codifica un factor transcripcional que parece funcionar como un regulador negativo de la proliferación y la diferenciación de las neuronas cerebelares [57]. Las características anatómicas del cerebelo de los ratones que presentan una versión defectuosa del gen *EN2* son semejantes a las de los individuos aquejados de autismo [59-61], en los que se observa típicamente un número anormalmente reducido de células de Purkinje, como consecuencia de un proceso de desarrollo anómalo [62,63], así como una hipoplasia cerebelar [64,65]. El cerebelo desempeña un importante papel durante el procesamiento lingüístico, dado que, en tanto que interfaz para la interacción entre el lenguaje y otros dominios cognitivos, es un componente fundamental de la memoria de trabajo verbal, que se encarga de la manipulación y el almacenamiento a corto plazo de información lingüísticamente relevante [66], manteniendo presentes las representaciones fonológicas de los elementos del lexicón que intervienen en la oración [67]. La región 7q36 se ha ligado, asimismo, con un trastorno de carácter disfásico [68].

Una tercera región de interés sería el brazo largo del cromosoma 2 (*locus AUTS5*), ya que se ha detectado la existencia de un ligamiento especialmente significativo entre dicha región y el endofenotipo ‘retraso en la capacidad de construcción de frases más allá del 36.º mes’ –en inglés, *phrase speech delay* (PSD)–, un rasgo que aparece en el 50% de los individuos autistas [69, 70]. Sin embargo, aún no ha sido posible aislar ningún gen concreto a partir de esta región cromosómica. En un número reducido de casos se ha detectado, no obstante, la presencia de polimorfismos no sinónimos en la secuencia del gen *cAMP-GEFII*

(*RAPGEF4*) [71], localizado en 2q31-q32, que codifica uno de los factores integrantes de la cadena de transducción de señales elicitada por AMPc, en concreto, un factor de intercambio de guaninucleótido para las GTPasas RAPIA, RAPIB y RAP2A, activado por AMPc [72]. En el sistema nervioso, el gen se expresa fundamentalmente en el córtex (en particular, en el polo occipital, el lóbulo frontal y el lóbulo temporal) y en determinadas estructuras subcorticales (fundamentalmente, en la amígdala, el putamen, el hipocampo y el cerebelo), tanto en el estadio adulto como durante el desarrollo [72].

Una cuarta región cromosómica de especial relevancia sería 15q11-q13 (*AUTS4*). La importancia de esta zona no sólo se justifica por el hecho de que a ella apuntan los resultados obtenidos por diferentes análisis de ligamiento [73], sino por la circunstancia de que se encuentra duplicada en el 1-3% de los casos de autismo [74-76]. Esta duplicación se ha asociado específicamente con un déficit en la conciencia fonológica, con un trastorno de la capacidad de lectura de palabras únicas, con distintos problemas articulatorios, con un trastorno general del lenguaje y con una dispraxia [77]. Conviene tener presente que la delección de esta misma región da lugar a dos trastornos cognitivos sustancialmente diferentes:

- La ausencia del fragmento correspondiente al cromosoma materno origina hasta el 70% de los casos del denominado síndrome de Angelman (un 25% adicional se debe a mutaciones puntuales en el gen *UBE3A* [78]), caracterizado, entre otros síntomas, por un retraso mental profundo, un cierto superávit de interacción social [79,80] y la ausencia de lenguaje (aunque algunos de estos individuos son capaces de aprender y emitir unas pocas palabras aisladas [81] o de desarrollar métodos alternativos de comunicación [82]).
- La ausencia del fragmento paterno da lugar al síndrome de Prader-Willi [83,84], que se caracteriza, entre otros rasgos, por la presencia de trastornos de tipo emocional y un evidente déficit cognitivo [85], así como por la existencia de dificultades articulatorias y oromotoras [86], que van acompañadas de una disminución de las capacidades comunicativa y lectora [87]. Se ha constatado asimismo la existencia de un ligamiento significativo entre la región 15q14 y el denominado trastorno de los sonidos del habla –en inglés, *speech-sound disorder* (SSD)–. Se trata de un trastorno del desarrollo que presenta una significativa comorbilidad con el TEL y con la dislexia, y que suele manifestarse en forma de errores en la generación de los sonidos del habla, causados por problemas de diversa naturaleza que afectan a la articulación, el procesamiento fonológico o el procesamiento lingüístico [88]. En el caso de la región 15q14, y como suele ser habitual, el ligamiento se advierte con determinados endofenotipos del trastorno, en particular con la memoria fonológica, la capacidad articulatoria y la función oromotoras; el *locus* parece estar sujeto además a *imprinting* [82]. En conjunto, todos los resultados discutidos apuntarían a la existencia de un determinante genético común al SSD, al autismo y a los síndromes de Angelman y Prader-Willi, situado en esta región del cromosoma 15.

En la figura 3 se muestra un esquema de la región 15q11-q13, en el que se han señalado los genes más relevantes contenidos en ella. En los individuos autistas que presentan una duplicación de esta región deben producirse seguramente importantes alteraciones en el patrón transcripcional de algunos (o de la totalidad) de

estos genes [89]. En particular, se han detectado niveles más elevados del ARNm correspondiente a dos genes sometidos a un *imprinting* materno: el gen *UBE3A* [90], que codifica una ubiquitinligasa implicada en la potenciación sináptica a largo plazo [91], y el gen *ATP10A*, que en el cerebro se expresa fundamentalmente en el hipocampo y en el bulbo olfativo [92], y que parece codificar una traslocasa de aminofosfolípidos [93]. De todos modos, y como quiera que la región 15q11-q13 presenta una importante regulación epigenética (Fig. 3), se ha sugerido que en aquellos individuos autistas en los que dicha región no está duplicada podría haberse visto afectado su patrón de *imprinting*, aunque hasta el momento no se ha encontrado ningún caso en el que se advierta una alteración significativa del patrón de expresión de los genes contenidos en esa región, ni tampoco una alteración de la funcionalidad de las proteínas que codifican [12].

Teniendo en cuenta las características fenotípicas del síndrome de Angelman y el hecho de que en la mayoría de los individuos afectados por este trastorno está duplicada la región cromosómica que contiene los genes que codifican el receptor A del GABA (Fig. 3), se ha sugerido que dichos genes también podrían constituir un factor de riesgo para el autismo. Además de por el hecho de hallarse duplicados en algunos de los individuos que sufren el trastorno, esta posibilidad vendría corroborada por la asociación significativa detectada entre el autismo y determinados polimorfismos de las regiones reguladora y codificadora del gen *GABRB3* (que codifica la subunidad β -3 del receptor A del GABA) en individuos en los que la región 15q11-q13 es normal [73,94,95]. La plausibilidad de una relación entre el metabolismo del GABA y el autismo parece venir refrendada por las consecuencias neurológicas y conductuales que presenta la alteración del catabolismo de este neurotransmisor. Así, por ejemplo, los individuos en los que existe una disminución de la actividad succínico semialdehído deshidrogenasa (y, en consecuencia, niveles anormalmente elevados de γ -hidroxibutirato, pero también de GABA) manifiestan, entre otros síntomas, un retraso mental moderado, un desarrollo insuficiente de las capacidades lingüísticas y diversos problemas de comportamiento que, en general, deben describirse como de tipo autista [96]; se ha sugerido que en estos individuos la disfunción lingüística resulta desproporcionada [97]. El enzima está codificado por el gen *ALDH5A1*, localizado en 6p22 [98,99].

Una quinta región cromosómica de interés para el análisis molecular de las relaciones entre el autismo y el lenguaje sería 11p15.5, que es un *locus* para la dislexia (*locus DDX7*) [100], pero en la que también se localiza el gen *HRAS*, el cual codifica una GTPasa que forma parte de una cadena de transducción de señales implicada en el crecimiento y la diferenciación neuro-

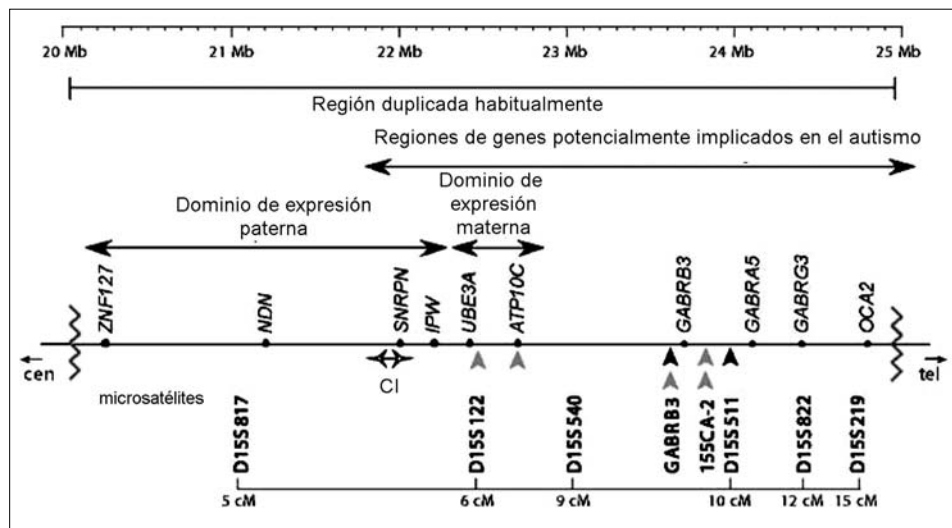


Figura 3. Estructura física de la región cromosómica 15q11-q13. En el extremo superior del mapa se muestra la escala de distancias físicas sobre el cromosoma (expresada en Mb). Las líneas quebradas de color negro indican la posición de los puntos de ruptura en la duplicación/delección que afecta típicamente a esta región. Junto a ellas se ha consignado la situación del centrómero (cen) y del telómero (tel). Las flechas de dos cabezas situadas en la parte superior del mapa señalan las regiones que contienen los genes de herencia materna y paterna, así como la región de interés en los análisis moleculares del autismo, a la que se hace referencia en el texto. CI denota la posición del centro de *imprinting* en el brazo 15q. Por encima de la línea que representa el cromosoma se han consignado los nombres de los genes contenidos en la región objeto de estudio, mientras que por debajo de ella aparecen las denominaciones de los marcadores de microsatélites empleados en los análisis de ligamiento y de asociación (sus posiciones relativas se indican en cM). Las puntas de flecha de color negro y de color gris situadas bajo los nombres de algunos genes señalan, respectivamente, los *loci* a los que apuntan dichos análisis (adaptado de [12] con permiso de Macmillan Publishers).

nales, en la potenciación a largo plazo y en la plasticidad sináptica [101], y cuya mutación se ha asociado al autismo [102].

Resulta pertinente considerar, por último, el caso del gen *PTEN*, localizado en 10q23.31, cuya mutación se ha relacionado con un trastorno cognitivo del espectro autista que lleva aparejada una macrocefalia y que se caracteriza por un retraso en la adquisición del lenguaje y en el desarrollo social, así como por presentar síntomas propios del trastorno por déficit de atención [103, 104]. El gen codifica una proteína reguladora caracterizada por su dualidad de sustrato. Por un lado, tiene una actividad fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa, de manera que constituye un regulador negativo de la ruta de transducción de señales cinasa PI3/AKT, responsable del control de diversos aspectos de la supervivencia y de la proliferación de la célula, así como de la inhibición del programa de apoptosis celular. Por otro, posee una actividad serinofosfatasa, treoninofosfatasa y tirosinofosfatasa, y estaría implicada en la regulación negativa de otras rutas que también resultan cruciales para la proliferación y la diferenciación celulares, como MAPK [105]. En relación específicamente con el desarrollo del sistema nervioso central, el gen parece desempeñar un papel esencial en la regulación de la migración neuronal y en la organización de la arquitectura celular de determinadas estructuras cerebrales, en particular del cerebelo [106].

DISCUSIÓN

Habitualmente se tiende a aplicar un tratamiento clínico diferencial al autismo y a los trastornos del lenguaje (y, en particular, al TEL), dado que se ha asumido tradicionalmente que el perfil lingüístico de los individuos afectados por ambos tipos de trastornos varía considerablemente. Sin embargo, resultados re-

cientes parecen indicar lo contrario, al menos en lo que concierne al subtipo de autismo que implica un déficit lingüístico que no se halla restringido al componente pragmático del lenguaje [10]. En estos individuos se advierte, en particular, una tasa de deleciones fonémicas anormalmente elevada al hablar; los errores que cometen respecto al procesamiento fonológico y morfológico parecen tener una naturaleza semejante a los que son característicos del TEL [107], como pone de manifiesto el hecho de que también obtengan peores resultados en los test que evalúan el vocabulario expresivo y la velocidad de nominación, y, en concreto, en el test de repetición de pseudopalabras, que se considera la herramienta metodológica óptima para la discriminación de dicho trastorno [30,108]. En conjunto, todas estas evidencias apuntan a la existencia, al menos en este subtipo de autismo, de un déficit en la capacidad de procesamiento fonológico, que iría ligado a un vocabulario expresivo más restringido, lo que se asemejaría igualmente a lo observado en el caso del TEL [109], donde se ha sugerido que dicho déficit se explicaría merced al hecho de que el conocimiento léxico potencia en condiciones normales el componente fonológico de la memoria de trabajo verbal a corto plazo [109]. Por otro lado, los problemas que se advierten en estos individuos autistas en relación con el procesamiento morfológico conciernen, como sucede también en el caso del TEL, a la flexión verbal, fundamentalmente a la correcta asignación de la desinencia de la tercera persona del singular, mientras que no se advierten problemas significativos para la correcta utilización de las desinencias nominales, en particular de la marca de plural [107]. Esta semejanza a nivel fenotípico entre ambos trastornos parece ir más allá de las dificultades en el procesamiento de determinados componentes estructurales del lenguaje, habiéndose sugerido que, de forma recíproca, los individuos que manifiestan un TEL presentarían un déficit pragmático semejante al que es característico en el autismo, incluyendo las dificultades a la hora de recurrir a información de carácter contextual para desentrañar el significado de las palabras ambiguas [110] o para comprender o llevar a cabo narraciones complejas [111,112].

Sin embargo, no está claro si este tipo de paralelismos es consecuencia de la existencia de un déficit subyacente común a ambos trastornos o del hecho de que dos déficit subyacentes distintos dan lugar a un fenotipo cognitivo semejante [107]. Ahora bien, las semejanzas entre el autismo y el TEL también resultan significativas a otros niveles, como ocurre en el plano neuroanatómico, y muy en particular en lo que atañe al grado de asimetría de las regiones implicadas en el procesamiento del lenguaje. Así, por ejemplo, el área de Broca suele ser menor de lo habitual en los individuos que manifiestan un TEL o el subtipo de autismo que lleva aparejado trastornos del lenguaje, llegando incluso a tener un mayor tamaño relativo la zona homóloga del hemisferio derecho [113-115]. De la misma manera, se

ha constatado que el plano temporal es mucho más asimétrico de lo normal en ambos tipos de individuos [116]. En cambio, este tipo de anomalías estructurales está ausente en aquellos autistas que presentan un perfil lingüístico normal, salvo en lo que concierne al componente pragmático del lenguaje [116].

Se ha constatado, asimismo, la existencia de un solapamiento significativo entre el autismo y el TEL respecto a su patrón de agregación familiar, lo que sugeriría la existencia de una comorbilidad entre ambos trastornos también a este nivel [107]. Así, por ejemplo, los estudios llevados a cabo para determinar el modo de herencia de los trastornos del espectro autista han puesto de manifiesto que entre los parientes de primer grado de los individuos autistas existe una proporción anormalmente elevada de casos de retraso lingüístico y de trastornos en el aprendizaje relacionados con el lenguaje [117,118]. Y viceversa, los individuos que manifiestan un TEL tienen comparativamente una mayor proporción de hijos autistas [119].

En conjunto, todas estas evidencias plantean la posibilidad de que existan determinantes genéticos comunes a los trastornos del lenguaje (en particular, al TEL) y al autismo (en particular, a aquellas variantes con déficit lingüísticos que exceden el componente pragmático del lenguaje). Los resultados obtenidos en los análisis moleculares de ambas afecciones (los más significativos de los cuales se han discutido en este trabajo) parecen confirmar este tipo de hipótesis y el *locus AUTS1*, en particular, constituiría la región cromosómica más significativa al respecto. En la validación de este tipo de propuestas desempeña un papel fundamental la caracterización de los trastornos cognitivos en términos de un continuo (esto es, como el resultado de la interacción cuantitativa y cualitativa de numerosos factores genéticos interdependientes, y de éstos con el ambiente), en la cual se basa, por lo demás, el análisis genético de éstos que descansa en la identificación de QTL, y, sobre todo, la consideración en los análisis de ligamiento o de asociación de los diferentes endofenotipos de carácter lingüístico (como pueden ser los distintos parámetros y variables del procesamiento fonológico, morfológico y sintáctico empleados en los estudios a los que se ha hecho referencia anteriormente); dichos endofenotipos cuentan con la ventaja de proporcionar evidencias más directas de las causas genéticas de los trastornos que el análisis que parte de la caracterización clínica o sindrómica de éstos. En definitiva, resulta plausible la existencia de procesos de desarrollo semejantes de algunos de los circuitos neuronales implicados en el autismo (o en determinados subtipos de éstos) y en los trastornos del lenguaje (o en determinados subtipos de éstos), regulados por programas genéticos que se solaparían parcialmente (y uno de los elementos comunes a ambos programas se localizaría con gran probabilidad en la región cromosómica 7q31, con independencia de que finalmente pudiera corresponderse o no con el gen *FOXP2*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatr* 1996; 37: 89-126.
2. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, Gordon B, et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 439-84.
3. Haines J, Camarata S. Examination of candidate genes in language disorder: a model of genetic association for treatment studies. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005; 10: 208-17.
4. Lainhart JE, Ozonoff S, Coon H, Krasny L, Dinh E, Nice J, et al. Autism, regression, and the broader autism phenotype. *Am J Med Genet* 2002; 113: 231-7.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Washington DC: APA; 1994. p. 66-71.
6. Tager-Flusberg H, Joseph R, Folstein S. Current directions in research on autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 21-9.
7. Burd L, Kerbeshian J, Fisher W. Inquiry into the incidence of hyperlexia in a statewide population of children with pervasive developmental disorder. *Psychol Rep* 1985; 57: 236-8.
8. Shriberg LD, Paul R, McSweeney J, Klin A, Volkmar FR, Cohen DJ.

- Speech and prosody characteristics of adolescents and adults with high functioning autism and Asperger syndrome. *J Speech Lang Hear Res* 2001; 44: 1097-115.
9. Rapin I, Dunn M. Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. *Brain Dev* 2003; 25: 166-72.
 10. Tager-Flusberg H, Joseph RM. Identifying neurocognitive phenotypes in autism. *Philos Trans R Soc B* 2003; 358: 303-14.
 11. Tager-Flusberg H, Cooper J. Present and future possibilities for defining a phenotype for specific language impairment. *J Speech Lang Hear Res* 1999; 42: 1275-8.
 12. Veenstra-Van der Weele J, Cook EH. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 819-32.
 13. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav* 2006; 5: 113-9.
 14. 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.
 15. Smith M, Woodroffe A, Smith R, Holguin S, Martínez J, Filippek 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.
 16. Wang X, Herberg FW, Laue MM, Wullner C, Hu B, Petrasch-Parwez E, et al. Neurobeachin: a protein kinase A-anchoring, beige/Chediak-Higashi protein homolog implicated in neuronal membrane traffic. *J Neurosci* 2000; 20: 8551-65.
 17. Castermans D, Wilquet V, Parthoens E, Huysmans C, Steyaert J, Swinnen L, et al. The neurobeachin gene is disrupted by a translocation in a patient with idiopathic autism. *J Med Genet* 2003; 40: 352-6.
 18. Mariani M, Baldessari D, Francisconi S, Viggiano L, Rocchi M, Zappavigna V, et al. Two murine and human homologs of *mad-21*, a cell fate determination gene involved in *Caenorhabditis elegans* neural development. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2397-406.
 19. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 743-55.
 20. Sossey-Alaoui K, Srivastava AK. DCAMKL1, a brain-specific transmembrane protein on 13q12.3 that is similar to doublecortin. *Genomics* 1999; 56: 121-6.
 21. Watanabe TK, Suzuki M, Omori Y, Hishigaki H, Horie M, Kanemoto N, et al. Cloning and characterization of a novel member of the human MAD gene family (MADH6). *Genomics* 1997; 42: 446-51.
 22. Kingsley DM. The TGF β superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994; 8: 133-46.
 23. 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.
 24. Folstein SE, Mankoski, RE. Chromosome 7q: where autism meets language disorder? [editorial]. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 278-81.
 25. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Huang J, Swiderski RE, Pietila J, et al. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 2001; 105: 406-13.
 26. Alarcón M, Cantor RM, Liu J, Gilliam TC, Autism Genetic Resource Exchange Consortium, Geschwind DH. Evidence for a language quantitative trait locus on chromosome 7q in multiplex autism families. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 60-71.
 27. Vargha-Khadem F, Watkins KE, Alcock KJ, Fletcher P, Passingham RE. Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 930-3.
 28. Shriberg LD, Ballard KJ, Tomblin JB, Duffy JR, Odell KH, Williams CA. Speech, prosody, and voice characteristics of a mother and daughter with a 7,13 translocation affecting FOXP2. *J Speech Lang Hear Res* 2006; 49: 500-25.
 29. Gopnik M, Crago MB. Familial aggregation of a developmental language disorder. *Cognition* 1991; 39: 1-50.
 30. Watkins KE, Dronkers NF, Vargha-Khadem F. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain* 2002; 125: 452-64.
 31. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe AM, Lai CS, Vernes SC, et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1074-80.
 32. Benítez-Burraco A. FOXP2: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares. *Rev Neurol* 2005; 40: 671-82.
 33. Newbury DF, Bonora E, Lamb JA, Fisher SE, Lai, CSL, Baird G, et al. FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1318-27.
 34. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Pietila J, Goedken RJ, Folstein SE, et al. Evaluation of FOXP2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 2002; 114: 566-9.
 35. Gauthier J, Joobar R, Mottron L, Laurent S, Fuchs M, De Kimpe V, et al. Mutation screening of FOXP2 in individuals diagnosed with autistic disorder. *Am J Med Genet* 2003; 118A: 172-5.
 36. Gong X, Jia M, Ruan Y, Shuang M, Liu J, Wu S, et al. Association between the FOXP2 gene and autistic disorder in Chinese population. *Am J Med Genet* 2004; 127B: 113-6.
 37. O'Brien EK, Zhang X, Nishimura C, Tomblin JB, Murray JC. Association of specific language impairment (SLI) to the region of 7q31. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1536-43.
 38. Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Levy ER, Hodgson S, Fox M, et al. The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 357-68.
 39. Warburton P, Baird G, Chen W, Morris K, Jacobs BW, Hodgson S, et al. Support for linkage of autism and specific language impairment to 7q3 from two chromosome rearrangements involving band 7q31. *Am J Med Genet* 2000; 96: 228-34.
 40. Tyson C, McGillivray B, Chijiwa C, Rajcan-Separovic E. Elucidation of a cryptic interstitial 7q31.3 deletion in a patient with a language disorder and mild mental retardation by array-CGH. *Am J Med Genet* 2004; 129A: 254-60.
 41. Lennon PA, Cooper ML, Peiffer DA, Gunderson KL, Patel A, Peters S, et al. Deletion of 7q31.1 supports involvement of FOXP2 in language impairment: clinical report and review. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 791-8.
 42. Battle MA, Maher VM, McCormick JJ. ST7 is a novel low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) with a cytoplasmic tail that interacts with proteins related to signal transduction pathways. *Biochemistry* 2003; 42: 7270-82.
 43. Vincent JB, Herbrick JA, Gurling HMD, Bolton PF, Roberts W, Scherer SW. Identification of a novel gene on chromosome 7q31 that is interrupted by a translocation breakpoint in an autistic individual. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 510-4.
 44. Vincent JB, Petek E, Thevarkunnel S, Kolozsvari D, Cheung J, Patel M, et al. The RAY1/ST7 tumor-suppressor locus on chromosome 7q31 represents a complex multi-transcript system. *Genomics* 2002; 80: 283-94.
 45. Lijam N, Paylor R, McDonald MP, Crawley JN, Deng CX, Herrup K, et al. Social interaction and sensorimotor gating abnormalities in mice lacking Dvl1. *Cell* 1997; 90: 895-905.
 46. McCoy PA, Shao Y, Wolpert CM, Donnelly SL, Ashley-Koch A, Abel HL, et al. No association between the WNT2 gene and autistic disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2002; 114: 106-9.
 47. Li J, Nguyen L, Gleason C, Lotspeich L, Spiker D, Risch N, et al. Lack of evidence for an association between WNT2 and RELN polymorphisms and autism. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2004; 126B: 51-7.
 48. Campbell DB, Sutcliffe JS, Ebert PJ, Militerni R, Bravaccio C, Trillo S, et al. A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 16834-9.
 49. Cheung J, Petek E, Nakabayashi K, Tsui LC, Vincent JB, Scherer SW. Identification of the human cortactin-binding protein-2 gene from the autism candidate region at 7q31. *Genomics* 2001; 78: 7-11.
 50. Zhu XR, Wulf A, Schwarz M, Isbrandt D, Pongs O. Characterization of human Kv4.2 mediating a rapidly-inactivating transient voltage-sensitive K⁺ current. *Receptors Channels* 1999; 6: 387-400.
 51. Isbrandt D, Leicher T, Waldschutz R, Zhu X, Luhmann U, Michel U, et al. Gene structures and expression profiles of three human KCND (Kv4) potassium channels mediating A-type currents I(to) and I(sa). *Genomics* 2000; 64: 144-54.
 52. Kwasnicka-Crawford DA, Carson AR, Roberts W, Summers AM, Rehnstrom K, Jarvela I, et al. Characterization of a novel cation transporter ATPase gene (ATP13A4) interrupted by 3q25-q29 inversion in an individual with language delay. *Genomics* 2005; 86: 182-94.
 53. Tobias ES, Hurlstone AFL, MacKenzie E, McFarlane R, Black DM. The TES gene at 7q31.1 is methylated in tumours and encodes a novel growth-suppressing LIM domain protein. *Oncogene* 2001; 20: 2844-53.
 54. Zhao GQ, Zhao Q, Zhou X, Mattei MG, De Crombrughe B. TFEC, a basic helix-loop-helix protein, forms heterodimers with TFE3 and inhibits TFE3-dependent transcription activation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4505-12.
 55. Petit E, Herault J, Martineau J, Perrot A, Barthelemy C, Hameury L, et al. Association study with two markers of a human homeogene in infantile autism. *J Med Genet* 1995; 32: 269-74.
 56. Gharani N, Benayed R, Mancuso V, Brzustowicz LM, Millonig JH. Association of the homeobox transcription factor, Engrailed 2, 3, with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatr* 2004; 9: 474-84.

57. Benayed R, Gharani N, Rossman I, Mancuso V, Lazar G, Kamdar S, et al. Support for the homeobox transcription factor gene *Engrailed 2* as an autism spectrum disorder susceptibility locus. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 851-68.
58. Logan C, Hanks MC, Noble-Topham S, Nallainathan D, Provart NJ, Joyner AL. Cloning and sequence comparison of the mouse, human, and chicken *Engrailed* genes reveal potential functional domains and regulatory regions. *Dev Genet* 1992; 13: 345-58.
59. Millen KJ, Wurst W, Herrup K, Joyner AL. Abnormal embryonic cerebellar development and patterning of postnatal foliation in two mouse *Engrailed-2* mutants. *Development* 1994; 120: 695-706.
60. Kuemerle B, Zanjani H, Joyner A, Herrup K. Pattern deformities and cell loss in *Engrailed-2* mutant mice suggest two separate patterning events during cerebellar development. *J Neurosci* 1997; 17: 7881-9.
61. Baader SL, Vogel MW, Sanlioglu S, Zhang X, Oberdick J. Selective disruption of 'late onset' sagittal banding patterns by ectopic expression of *Engrailed-2* in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci* 1999; 19: 5370-9.
62. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism. In Bauman ML, Kemper TL, eds. *The neurobiology of autism*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994. p 119-45.
63. Palmén SJ, Van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain* 2004; 127: 2572-83.
64. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988; 318: 1349-54.
65. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001; 57: 245-54.
66. Gathercole SE, Baddeley AD. Working memory and language. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1993.
67. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992; 255: 556-9.
68. Auranen M, Vanhala R, Varilo T, Ayers K, Kempas E, Ylisaukko-Oja T, et al. A genome-wide screen for autism-spectrum disorders: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 777-90.
69. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarski M, Reichert J, Hollander E, et al. Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1514-20.
70. Shao Y, Raiford KL, Wolpert CM, Cope HA, Ravan SA, Ashley-Koch AA, et al. Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1058-61.
71. Bacchelli E, Blasi F, Biondolillo M, Lamb JA, Bonora E, Barnby G, et al. Screening of nine candidate genes for autism on chromosome 2q reveals rare nonsynonymous variants in the cAMP-GEFII gene. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 916-24.
72. Kawasaki H, Springett GM, Mochizuki N, Toki S, Nakaya M, Matsuda M, et al. A family of cAMP-binding proteins that directly activate Rap1. *Science* 1998; 282: 2275-9.
73. Shao Y, Cuccaro ML, Hauser ER, Raiford KL, Menold MM, Wolpert CM, et al. Fine mapping of autistic disorder to chromosome 15q11-q13 by use of phenotypic subtypes. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 539-48.
74. Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC, Crawford EC, Skinner SA, Cuccaro M, et al. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Med Genet* 1998; 76: 327-36.
75. Cook EH, Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 928-34.
76. Filipek PA, Juranek J, Smith M, Mays LZ, Ramos ER, Bocian M, et al. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. *Ann Neurol* 2003; 53: 801-4.
77. Boyar FZ, Whitney MM, Lossie AC, Gray BA, Keller KL, Stalker HJ, et al. A family with a grandmaternally derived interstitial duplication of proximal 15q. *Clin Genet* 2001; 60: 421-30.
78. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 70-3 [erratum: *Nat Genet* 1997; 15: 411].
79. Buntinx IM, Hennekam, RCM, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet* 1995; 56: 176-83.
80. Sandanam T, Beange H, Robson L, Woolnough H, Buchholz T, Smith A. Manifestations in institutionalised adults with Angelman syndrome due to deletion. *Am J Med Genet* 1997; 70: 415-20.
81. Alvares RL, Downing SF. A survey of expressive communication skills in children with Angelman syndrome. *Am J Speech Lang Pathol* 1998; 7: 14-24.
82. Stein CM, Millard C, Kluge A, Miscimarra LE, Cartier KC, Freebairn LA, et al. Speech sound disorder influenced by a locus in 15q14 region. *Behav Genet* 2006; 36: 858-68.
83. Magenis RE, Toth-Fejel S, Allen LJ, Black M, Brown MG, Budden S, et al. Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. *Am J Med Genet* 1990; 35: 333-49.
84. Robinson WP, Bottani A, Yagang X, Balakrishnan J, Binkert F, Machler M, et al. Molecular, cytogenetic, and clinical investigations of Prader-Willi syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1219-34.
85. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 145-52.
86. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 1997; 68: 433-40.
87. Butler MG, Bittel DC, Kibiriyeva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* 2004; 113: 565-73.
88. 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.
89. Runte M, Huttenhofer A, Gross S, Kieffmann M, Horsthemke B, Buiting K. The IC-SNURF-SNRPN transcript serves as a host for multiple small nucleolar RNA species and as an antisense RNA for UBE3A. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2687-700.
90. Herzing LB, Cook EH, Ledbetter DH. Allele-specific expression analysis by RNA-FISH demonstrates preferential maternal expression of UBE3A and imprint maintenance within 15q11-q13 duplications. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1707-18.
91. Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard RJ, Jiang YH, Benton CS, et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 74-7.
92. Kashiwagi A, Meguro M, Hoshiya H, Haruta M, Ishino F, Shibahara T, et al. Predominant maternal expression of the mouse *Atp10c* in hippocampus and olfactory bulb. *J Hum Genet* 2003; 48: 194-8.
93. Dhar M, Webb LS, Smith L, Hauser L, Johnson D, West DB. A novel ATPase on mouse chromosome 7 is a candidate gene for increased body fat. *Physiol Genomics* 2000; 4: 93-100.
94. Cook EH, Courchesne RY, Cox NJ, Lord C, Gonen D, Guter SJ, et al. Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1077-83.
95. Shao Y, Wolpert CM, Raiford KL, Menold MM, Donnelly SL, Ravan SA, et al. Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114: 99-105.
96. Gibson KM, Christensen E, Jakobs C, Fowler B, Clarke MA, Hammersen G, et al. The clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria): case reports of 23 new patients. *Pediatrics* 1997; 99: 567-74.
97. Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, Vezina LG, Theodore WH, Rogawski MA, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2003; 60: 1413-7.
98. Chambliss KL, Caudle DL, Hinson DD, Moomaw CR, Slaughter CA, Jakobs C, et al. Molecular cloning of the mature NAD(+)-dependent succinic semialdehyde dehydrogenase from rat and human: cDNA isolation, evolutionary homology, and tissue expression. *J Biol Chem* 1995; 270: 461-7.
99. Chambliss KL, Hinson DD, Trettel F, Malaspina P, Novelletto A, Jakobs C, et al. Two exon-skipping mutations as the molecular basis of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria). *Am J Hum Genet* 1998; 63: 399-408.
100. Hsiung GYR, 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* 2004; 125B: 112-9.
101. 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.
102. 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.
103. Naqvi S, Cole T, Graham JM. Cole-Hughes macrocephaly syndrome and associated autistic manifestations. *Am J Med Genet* 2000; 94: 149-52.
104. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet* 2005; 42: 318-21.
105. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 829-44.
106. Marino S, Krimpenfort P, Leung C, Van der Korput HA, Trapman J,

- Camenisch I, et al. PTEN is essential for cell migration but not for fate determination and tumorigenesis in the cerebellum. *Development* 2002; 129: 3513-22.
107. Tager-Flusberg H. Defining language phenotypes in autism. *Clin Neurosci Res* 2006; 6: 219-24.
108. Dollaghan C, Campbell TF. Nonword repetition and child language impairment. *J Speech Lang Hear Res* 1998; 41: 1136-46.
109. Gathercole SE, Baddeley AD. Phonological memory deficits in language disordered children. Is there a casual connection? *J Mem Lang* 1990; 29: 336-60.
110. Norbury CF. Barking up the wrong tree? Lexical ambiguity resolution in children with language impairments and autistic spectrum disorders. *J Exp Child Psychol* 1995; 90: 142-71.
111. Norbury CF, Bishop DVM. Inferential processing and story recall in children with communication problems: a comparison of specific language impairment, pragmatic language impairment and high functioning autism. *Int J Lang Commun Disord* 2002; 37: 227-51.
112. Norbury CF, Bishop DVM. Narrative skills of children with communication impairments. *Int J Lang Commun Disord* 2003; 38: 287-313.
113. Jernigan TL, Hesselink JR, Sowell E, Tallal PA. Cerebral structure on magnetic resonance imaging in language- and learning-impaired children. *Arch Neurol* 1991; 48: 539-45.
114. Plante E, Swisher L, Vance R, Rapcsak S. MRI findings in boys with specific language impairment. *Brain Lang* 1991; 41: 52-66.
115. Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT, Ziegler DA, Makris N, Kennedy DN, et al. Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Ann Neurol* 2002; 52: 588-96.
116. De Fossé L, Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, McGrath L, et al. Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment. *Ann Neurol* 2004; 56: 757-66.
117. Piven J, Palmer P, Landa R, Santangelo S, Jacobi D, Childress D. Personality and language characteristics in parents from multiple incidence autism families. *Am J Med Genet* 1997; 74: 398-411.
118. Bailey A, Palferman S, Heavey L, LeCouteur A. Autism: the phenotype in relatives. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 369-92.
119. Tomblin JB, Hafeman L, O'Brien M. Autism and autism risk in siblings of children with specific language impairment. *Int J Lang Commun Disord* 2003; 38: 235-50.

AUTISM AND LANGUAGE: SOME MOLECULAR ASPECTS

Summary. Introduction. *Autism is a cognitive disorder that includes among its distinguishing symptoms a deficit in the pragmatic component of language. Yet, it seems that there are certain subtypes where other deficiencies have been seen to affect the phonological, lexical, syntactical and morphological components of language.* Development. *Linkage and association analyses aimed at identifying the genes that constitute causal or risk factors for the disorder have allowed researchers to identify certain loci that appear to be linked or associated to a statistically significant degree with autism endophenotypes of a linguistic nature.* Conclusions. *The target genes in this type of analysis play a number of different biological roles related with the development and functioning of the nervous system. On certain occasions, the loci thus identified coincide with others that had previously been linked to diverse language disorders (one paradigmatic case would be that of the chromosomal region 7q31 in relation to specific language disorder). This suggests that such disorders and autism might share a partially common genetic foundation that would account for the similarities observed between them at the phenotypic level.* [REV NEUROL 2008; 46: 40-8]

Key words. *Autism. Comorbidity. Genetic programme. Language. Molecular biology. SLI.*