



Psykhe

ISSN: 0717-0297

psykhe@uc.cl

Pontificia Universidad Católica de Chile
Chile

Galaburda, Alberto M.; LoTurco, Joseph; Ramus, Franck; Fitch, R. Holly; Rosen, Glenn D.; Landau,
Emily Fisher

La Dislexia del Desarrollo: Gen, Cerebro y Cognición

Psykhe, vol. 15, núm. 2, noviembre, 2006, pp. 3-11

Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96715201>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

La Dislexia del Desarrollo: Gen, Cerebro y Cognición

Developmental Dyslexia: Gen, Brain, and Cognition

Alberto M. Galaburda, Joseph LoTurco, Franck Ramus, R. Holly Fitch y Glenn D. Rosen

Emily Fisher Landau
Harvard University

La dislexia del desarrollo es un trastorno que se caracteriza por dificultades en el aprendizaje de la lectura. Recientemente se ha podido vincular la dislexia a cuatro distintos genes candidatos de riesgo: DYX1C1, KIAA0319, DCDC2 y ROBO1. Estos cuatro genes participan en el desarrollo cerebral, y anomalías de dicho desarrollo constituyen los elementos conocidos del cuadro biológico que subyace a la dislexia. En animales experimentales, la inducción de anomalías del desarrollo cerebral similares produce problemas en el procesamiento de ciertos sonidos. En humanos, problemas de procesamiento de sonidos semejantes se asocian a un trastorno de aprendizaje de la lectura. Por consiguiente, es posible por primera vez, trazar una trayectoria tentativa entre una característica genética, variaciones del desarrollo del cerebro, y trastornos conductuales y cognitivos asociados a la dislexia.

Palabras Clave: *dislexia, genes, cerebro.*

Developmental dyslexia is a disorder characterized by difficulties in reading acquisition. Recently, dyslexia has been related to four different genes which are prone-risk candidates: DYX1C1, KIAA0319, DCDC2, and ROBO1. These four genes participate in brain development, and anomalies in that development comprise the known elements of the biological constellation underlying dyslexia. The induction of similar brain development anomalies in experimental animals produces problems in the processing of certain sounds. In humans, similar sound processing problems are related to a reading acquisition disorder. Consequently, for the first time it is possible to delineate a tentative path between a genetic characteristic, brain development variations, and behavioral and cognitive disorders related to dyslexia.

Keywords: *dyslexia, genes, brain.*

Un objetivo importante de las neurociencias cognitivas es el establecimiento de relaciones transparentes entre genes y conducta, y entre variantes o mutaciones genéticas y trastornos conductuales. Esta tarea comienza con el descubrimiento de genes de susceptibilidad o genes determinantes, y debe continuar con el duro trabajo de demostrar todos los pasos río abajo, incluyendo las secuencias del desarrollo del cerebro y el establecimiento de sistemas y circuitos que subyacen a los procesos sensoriales, cognoscitivos y conductuales. Se requiere colaboración multidisciplinaria y esfuerzos integrados a través de múltiples niveles de estudio para lograr esta

tarea. En la dislexia del desarrollo, que es uno de los trastornos del aprendizaje más frecuentes, paulatinamente se ha logrado este tipo de descubrimiento. Actualmente podemos proponer una trayectoria, aunque sea incompleta, que relaciona ciertas variantes genéticas con un trastorno conductual complejo junto a una serie de anomalías del desarrollo del cerebro.

A partir del fin del siglo XIX, después de leer reportes sobre pacientes con daño cerebral que afectaba los lóbulos occipital, temporal y parietal izquierdos, quienes manifestaban trastornos de la lectura adquiridos, investigadores interesados en la dislexia del desarrollo buscaron infructuosamente anomalías del desarrollo de dichas regiones cerebrales (Hinshelwood, 1917). Finalmente, a fines de los años 70 del siglo recién pasado, se encontró la evidencia cuando Galaburda y colaboradores (Galaburda, Sherman, Rosen, Aboitiz & Geschwind, 1985) publicaron los resultados de varios estudios en cerebros disléxicos que indicaban la presencia de sutiles anomalías del proceso de la migración celular a la neocorteza. Estas consistían en nidos de neuronas mal localizadas en la capa I de la corteza cerebral,

Alberto M. Galaburda, Joseph LoTurco, Franck Ramus, R. Holly Fitch y Glenn D. Rosen, Emily Fisher Landau, Harvard Medical School.

Nuestros trabajos son financiados por el Instituto Nacional de Salud (USA) a través del proyecto HD20806. Agradecemos los comentarios sobre el manuscrito de la Dra. Susana Camposano, Departamento de Neuropediatría, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, U.S.A., y de la Dra. Úrsula Wyneken, Laboratorio de Neurociencias, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

llamadas “ectopias”, tanto como en focos infrecuentes de microgiria, especialmente localizados en la corteza perisilviana que contiene las zonas del lenguaje. Hallazgos subsiguientes implicaron también al tálamo y cerebelo (Galaburda, Menard & Rosen, 1994; Nicolson, Fawcett & Dean, 2001). La localización de estas anomalías del desarrollo del encéfalo se relacionó con problemas fonológicos y déficits del procesamiento auditivo, como también con trastornos motores a menudo presentes en individuos disléxicos; y se desarrollaron modelos animales para comprender mejor las relaciones de causa y efecto entre las características del cerebro y las funciones conductuales. Sin embargo, no se logró conocer las causas fundamentales de las anomalías corticales hasta el momento en que empezaron a ser descubiertos, en los últimos dos años, genes vinculados a la dislexia en Finlandia, el Reino Unido, Italia y en los Estados Unidos de Norteamérica. Cuatro de estos genes han sido publicados hasta el momento: DYX1C1, KIAA0319, DCDC2 y ROBO1. Más aún, uno de los hechos más interesantes de estos descubrimientos tiene que ver con que todos estos genes participan en el desarrollo de la corteza cerebral y, dentro de este proceso, en la migración de las neuronas hacia la corteza. La interferencia con las funciones de estos genes en roedores produce trastornos de migración celular similares a los que caracterizan el cerebro disléxico (Fisher & Francks, en prensa; Hannula-Jouppi et al. 2005).

Fenotipo Cognitivo de la Dislexia del Desarrollo

El síntoma que define a la dislexia del desarrollo es una dificultad severa y específica durante la adquisición de la lectura, que es inesperada en relación a otras habilidades cognitivas del sujeto y sus circunstancias educacionales (Lyon, Shaywitz & Shaywitz, 2003). Hay acuerdo unánime que la gran mayoría de los niños disléxicos sufren a nivel cognitivo de lo que comúnmente se denomina “déficit fonológico”, o sea, un déficit en algún aspecto de la representación y procesamiento de los sonidos del lenguaje (Snowling, 2000). La evidencia de la existencia de este trastorno fonológico proviene de tres tipos de hallazgos: (1) una conciencia fonológica pobre, o sea una habilidad débil de poder atender a y manipular concientemente los sonidos de la lengua materna (fonemas y sílabas); (2) una memoria verbal a corto plazo pobre, o sea una capacidad limitada de mantener activa momentánea-

mente las representaciones fonológicas; y (3) una recuperación léxica lenta, o sea retardo en la habilidad de recuperar las formas fonológicas de las palabras con el objeto de emprender la articulación del habla (Ramus, 2004; Wagner & Torgesen, 1987).

Existen otros síntomas conductuales, que frecuentemente se encuentran asociados a la dislexia, incluyendo varios tipos de problemas de procesamiento auditivo (especialmente el procesamiento rápido de los sonidos), problemas visuales y problemas motores. Es muy probable que ciertos problemas visuales (pero no oculares) puedan explicar trastornos de la lectura en una cantidad minoritaria de sujetos disléxicos, aunque las variadas teorías a favor de la dislexia visual que existen actualmente deben ser mejor especificadas y reconciliadas entre ellas y con el resto de la sintomatología (Stein & Walsh, 1997; Valdois, Bosse & Tainturier, 2004). Los problemas auditivos y motores a menudo se postulan como antecedentes causales del trastorno fonológico (Eckert, 2004; Nicolson, Fawcett & Dean, 2001; Stein & Walsh, 1997), sin embargo, los críticos de esta teoría argumentan que la prevalencia de estos síntomas es demasiado baja para poder explicar el trastorno fonológico que existe en la gran mayoría de los disléxicos, y además dichos síntomas existen en otros trastornos que no incluyen la dislexia (Nicolson et al., 2001; White et al., 2006). Actualmente, necesitamos definir con más claridad qué rol juegan los déficits sensoriales (incluyendo el auditivo) y motores en la etiopatogenia de la dislexia evolutiva, o si solamente corresponden a síntomas de comorbilidad sin relación causal al síntoma nuclear de la dislexia, que es el trastorno fonológico. La Figura 1 ilustra dos posibilidades teóricas para una eventual interacción entre el procesamiento del sonido y el procesamiento fonológico, como también el rol subyacente del cerebro en la dislexia del desarrollo.

A pesar de que la pregunta sobre causa o comorbilidad no ha sido contestada, parece claro que en el caso de la dislexia evolutiva existen muchos otros síntomas que a menudo acompañan al síntoma central, que es el trastorno de la conciencia fonológica. De modo tal que la dislexia coexiste frecuentemente con el síndrome llamado “specific language impairment – SLI”, o sea una debilidad específica del lenguaje, con un trastorno de la coordinación motora del desarrollo, con la discalculia evolutiva y varios más (Bishop & Snowling, 2004; Butterworth, 2005). Esto da pie a pensar que por lo menos parte de los factores etiopatogénicos son

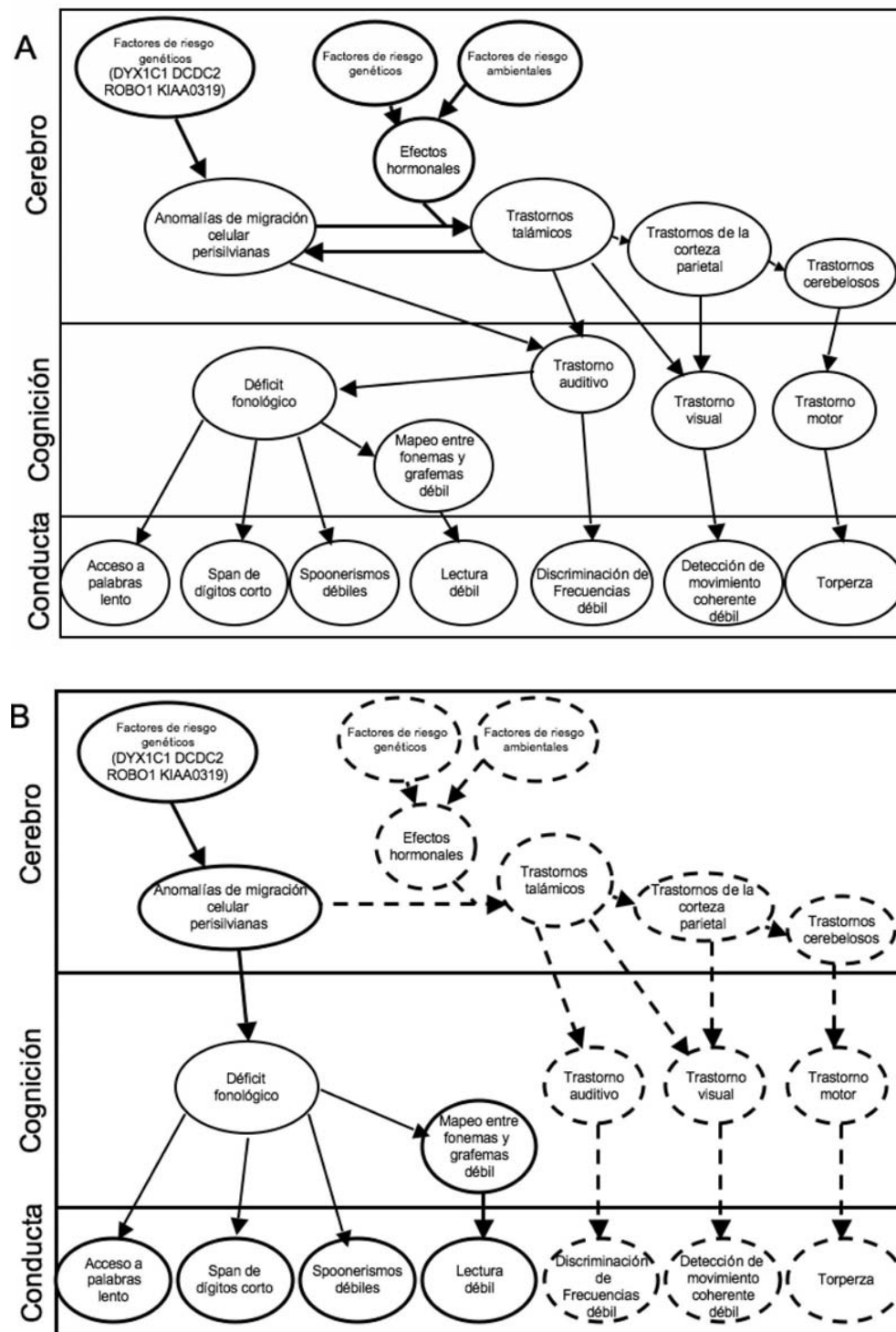


Figura 1. Dos modelos causales diferentes de la dislexia evolutiva. Las burbujas representan los rasgos neuronales, cognitivos y conductuales. Las flechas indican relaciones causales entre los rasgos. A. Modelo hipotético en el cual la debilidad auditiva es la causa subyacente del déficit fonológico. B. Modelo hipotético en el cual el déficit fonológico aparece independientemente del problema auditivo. Los daños sensoriales-motores se interpretan como rasgos opcionales (líneas interrumpidas), que aparecen solamente en ciertos individuos disléxicos con predisposiciones genéticas e influencias ambientales adicionales.

compartidos entre estos trastornos y que quizás tal similitud podría ser demostrada a través de métodos de imágenes cerebrales. De hecho, se ha dicho que ciertas anomalías de la sustancia gris son similares en el SLI y en la dislexia (Leonard et al., 2002). También serían esperables factores genéticos subyacentes comunes, pero hasta este momento no se han descubierto genes compartidos.

Se han descrito correlatos neuroanatómicos relacionados a cada uno de los déficits funcionales conocidos en la dislexia evolutiva. Entre ellos, encontramos hallazgos citoarquitectónicos y también algunos cambios más gruesos que involucran a la sustancia gris y blanca de la corteza perisilviana izquierda, y que afectan a regiones que se ocupan de tareas fonológicas, lo que da pie a pensar que corresponden a las bases anatómicas de los trastornos cognitivos (Eckert, 2004; Galaburda et al., 1985). Las anomalías adicionales del tálamo y cerebelo podrían corresponder a las bases estructurales de los déficits sensoriales y motores (Galaburda et al., 1994; Nicolson et al., 2001). En el futuro, investigaciones sobre el fenotipo cognitivo se enfocarán sin duda alguna sobre el tema de la comorbilidad versus la teoría causal de los síntomas de la dislexia evolutiva y, mucho más importante, en tratar de diferenciar los distintos cuadros cognitivos sobre la base de las características genéticas y anatómicas subyacentes. Estos esfuerzos indudablemente se verán recompensados si es posible desarrollar formas de diagnosticar el riesgo de dislexia tempranamente a través de pruebas genéticas antes de que la plasticidad cerebral del desarrollo, que es parcialmente susceptible a influencias ambientales, logre cambiar el cuadro funcional y confunda la nosología de la dislexia.

Modelos Animales

Se han efectuado experimentos en animales con el propósito de reproducir las anomalías anatómicas de los cerebros disléxicos (Galaburda et al., 1985). Estos experimentos en su mayoría han imitado los microgirios focales y trastornos similares de la migración celular (ectopias) en ratones (véase la Figura 2). De este modo se ha observado que la inducción de microgirios en la corteza cerebral de ratas machos, y no en ratas hembras, producen cambios secundarios en el tálamo iguales a aquellos que se han demostrado en los cerebros disléxicos (Galaburda et al., 1994; Rosen, Herman & Galaburda,

1999). Además, exponer a las ratas hembras a hormonas masculinas durante el período intrauterino induce cambios que las igualan a los machos en este aspecto, lo que significa que parte de la plasticidad talámica es resultado de un efecto hormonal. Así la plasticidad masculina parece ser contraproducente en comparación a la de las hembras, quienes parecen tolerar la intervención cortical con mayor ventaja (Rosen, Burstein & Galaburda, 2000). Los cambios plásticos del tálamo masculino, además, resultan ser relevantes con respecto a las capacidades auditivas de los machos.

El descubrimiento de que problemas fonológicos en la dislexia suelen ser acompañados de trastornos básicos del procesamiento auditivo abrió paso a nuevas avenidas de investigación que utilizan modelos animales. Es así como una serie de trabajos ejecutados por Fitch y colaboradores en la última década han reportado que las malformaciones focales de la neocorteza, semejantes a las de los cerebros disléxicos, también se asocian a trastornos del procesamiento auditivo en los roedores (Fitch, Tallal, Brown, Galaburda & Rosen, 1994; Peiffer, Rosen & Fitch, 2004). Ratas machos con microgirios inducidos durante el período perinatal parecen incapaces de realizar una discriminación de dos tonos cuando la duración del intervalo sonoro es relativamente corta. Por el contrario, animales controles y hembras con las mismas intervenciones no demuestran ningún trastorno (Fitch, Brown, Tallal & Rosen, 1997; Fitch, Tallal et al., 1994). Se obtuvo los mismos resultados en un experimento que usó un método de modificación del reflejo de sobresalto ("startle reduction"). En dicho trabajo los machos con microgirio no lograron discriminar dos tonos en el experimento tipo "oddball" cuando la duración de los tonos fue inferior a los 64 milisegundos (Clark, Rosen, Tallal & Fitch, 2000). La diferencia entre los sexos apareció también en este experimento, demostrando que las hembras podían detectar tonos de cualquier duración con o sin malformaciones (Peiffer et al., 2004).

En todos los experimentos que usaron la percepción de sonidos los déficits fueron peores en animales juveniles que en ratas adultas, y déficits comparables ocurrieron en un rango amplio de malformaciones en varias especies de roedores (Clark et al., 2000; Fitch, Tallal et al., 1994; Peiffer, Friedman, Rosen & Fitch, 2004; Peiffer, Rosen & Fitch, 2004). Estudios adicionales demostraron además que el umbral de detección depende de la dificultad cognitiva del estímulo. Por ejemplo, animales jóvenes con malfor-

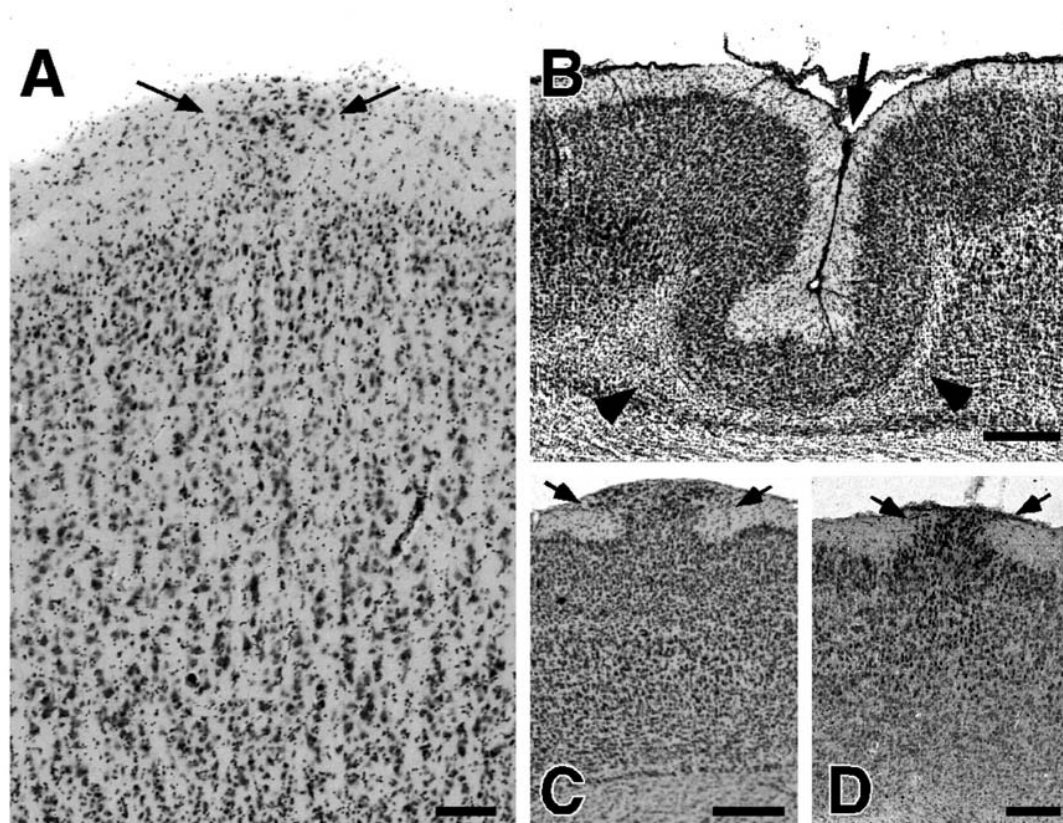


Figura 2. Malformaciones neocorticales espontáneas en cerebro humano y animal. A. Ectopia en la capa molecular (flechas) de la neocorteza de un cerebro disléxico. Barra = 100 μ m. B. Microgirio inducido en una rata. Esta malformación, producida tras el congelamiento focal del cráneo de una rata recién nacida, se caracteriza generalmente por la presencia de un microsurco (flecha) y una lámina *dissecans* (puntas de flecha). Barra = 300 μ m. C. Ectopia espontánea de la capa molecular en un ratón autoinmune (flechas). Barra = 250 μ m. D. Ectopia de la capa molecular (flechas) inducida en una rata tras electroporación de RNAi dirigido contra el gen *Dyx1c1*. Barra = 250 μ m.

maciones corticales demuestran trastornos en pruebas simples de detección de intervalo de tiempo, mientras que se necesitan pruebas más difíciles para demostrar déficits en animales adultos (Clark et al., 2000; Peiffer, Rosen & Fitch, 2004). Es interesante agregar que las mismas observaciones existen para los trastornos del aprendizaje del lenguaje y la lectura en humanos, donde los niños varones jóvenes demuestran el mayor riesgo de fracaso (Ludlow, Cudahy, Bassich & Brown, 1983; Rutter et al., 2004).

Más recientemente, estudios animales han demostrado que los mecanismos de daño perinatal pueden ser muy variados derivando en los mismos resultados funcionales. Por ejemplo, la manipulación prenatal de funciones genéticas relacionadas a genes de riesgo para la dislexia puede producir anomalías de la migración celular que a la vez causan trastornos en el procesamiento de estímulos auditivos en

las ratas (hallazgos no publicados). Basado en estos hallazgos tras la manipulación genética, los estudios actuales se enfocan en trastornos del desarrollo de la corteza y del tálamo con el fin de comprender mejor la trayectoria entre una disfunción genética, pasando por el desarrollo del cerebro, y terminando con una conducta cognitiva. Lo que sí parece claro en estos momentos es que en el modelo animal de microgirio inducido, anomalías anatómicas y conductuales varían de acuerdo a la edad y el sexo del sujeto, y que los déficits auditivos se correlacionan con cambios secundarios en el tálamo en vez de las anomalías corticales propiamente tales. Ya que esta parece ser una característica general de los trastornos del aprendizaje humanos, es razonable tener la expectativa que en una cantidad de sujetos disléxicos se podrán demostrar trastornos fonológicos y auditivos, mientras que en otros los

trastornos auditivos mejorarán con la edad sin dejar más rasgo que déficits fonológicos. Sería más prudente a estas alturas del conocimiento decir que los diferentes déficits que existen en ciertos disléxicos comparten una patogenia común pero no tienen relación causal entre ellos.

Desde el descubrimiento de genes de riesgo para la dislexia evolutiva, el enfoque en experimentos animales ha adquirido una nueva capacidad de avanzar el conocimiento en este trastorno del aprendizaje. Muchos de los hallazgos basados en estudios de malformaciones corticales producidas por lesiones perinatales—cambios corticales y talámicos, cambios de la conectividad axonal, trastornos del procesamiento auditivo, efectos de la edad y del sexo del animal—tendrán que ser repetidos en modelos genéticos. En el futuro los experimentos genéticos deberán responder a preguntas que pueden no ser importantes para explicar modelos de daño perinatal, pero que sin duda son importantes para comprender modelos genéticos. Por ejemplo, será un desafío mayor poder demostrar que trastornos o variantes genéticas que afectan procesos de migración celular aparentemente generalizados son capaces de producir anomalías focales de la corteza, y por consiguiente trastornos específicos de la cognición, como es la dislexia. Sin embargo, los daños podrían no ser tan localizados al comienzo y la plasticidad cerebral remodelar al cerebro de tal modo que sólo queden ciertas huellas focales. El descubrimiento de genes de riesgo para la dislexia ofrece a la vez desafíos y oportunidades para un mejor entendimiento de las bases fundamentales de la dislexia evolutiva. ¿Cuáles son estos descubrimientos recientes?

Mecanismos Celulares y Moleculares

La ocurrencia familiar y los hallazgos en mellizos y gemelos han demostrado desde hace muchos años que la dislexia tiene una base genética. Hace más de veinte años que han existido datos concretos que vinculan a la dislexia evolutiva con regiones sospechosas en varios cromosomas (Cardon et al., 1994; Smith, Kimberling, Pennington & Lubs, 1983). En los últimos tres años se ha publicado la existencia de cuatro genes candidatos que predisponen a la dislexia (GCPD): DYX1C1, KIAA0319, DCDC2 y ROBO1 (Cope et al., 2005; Fisher & Francks, en prensa; Hannula-Jouppi et al., 2005; Meng et al., 2005; Paracchini et al., 2006; Taipale et al., 2003). Las proteínas codificadas por estos genes, aunque diversas, pueden estar vinculadas unas con otras a nivel

funcional, tanto con procesos implicados en la migración de neuronas como en la extensión de prolongaciones neuronales durante el establecimiento de las conexiones. Procesos del desarrollo del SNC, como lo son la migración neuronal y la extensión de axones, comparten varias características y requerimientos, incluyendo la dependencia de cambios coordinados en la adhesión celular y en el reestructuramiento del citoesqueleto. El gen ROBO1 cumple papeles claros en el crecimiento de los axones y en la migración neuronal, y las proteínas de la familia llamada DCX, de la cual es miembro DCDC2, juegan roles importantes en la migración neuronal a la neocorteza y pueden además participar en el desarrollo del cuerpo calloso. Además, la proteína del gen KIAA0319 comparte motivos (motifs) extracelulares con otras proteínas asociadas a la adhesión de neuronas durante la migración celular.

El gen DCDC2, en el cromosoma 6p22, es miembro de un grupo de 11 genes que codifican para proteínas que contienen dominios únicos o en tándem del tipo dcx. El gen DCX fue el primero en ser caracterizado en esta familia, tras el descubrimiento de mutaciones en un gen que causa el síndrome de la doble corteza o lissencefalia en humanos (Allen, Gleeson, Shoup & Walsh, 1998; des Portes et al., 1998). El dominio dcx parece ser crítico para unir y estabilizar los microtúbulos de las neuronas, y se regula a través de la fosforilación (Gleeson, Lin, Flanagan & Walsh, 1999). Recientemente, se ha descubierto otro miembro de la familia DCX, el Dclx, que parece interactuar con Dcx en el ratón. Es necesario que existan dos copias funcionales de Dcx y Dclx para el crecimiento de axones a través del cuerpo calloso y para la migración de neuronas hacia la corteza cerebral (Deuel et al., 2006; Koizumi, Tanaka & Gleeson, 2006). Aún no se ha efectuado una prueba directa de las funciones del gen Dcdc2 en el crecimiento de axones por el cuerpo calloso, pero, como es el caso con el Dclx y el Dcx, la pérdida de función del Dcdc2 tras utilizar el método de interferencia de ARN (RNAi) causa una interrupción del proceso de migración celular a la neocorteza del ratón (Figura 3) (Meng et al., 2005). En un estudio reciente, se hizo una comparación entre las funciones bioquímicas y celulares de las proteínas en la familia Dcx y se encontró que Dcdc2 manifiesta las mismas características funcionales que las del Dclx y el Dcx (Coquelle et al., 2006).

El gen KIAA0319 es el segundo de los dos GCPD que se encuentran en el cromosoma 6p (Cope et al., 2005; Paracchini, 2006). Este gen codifica para una

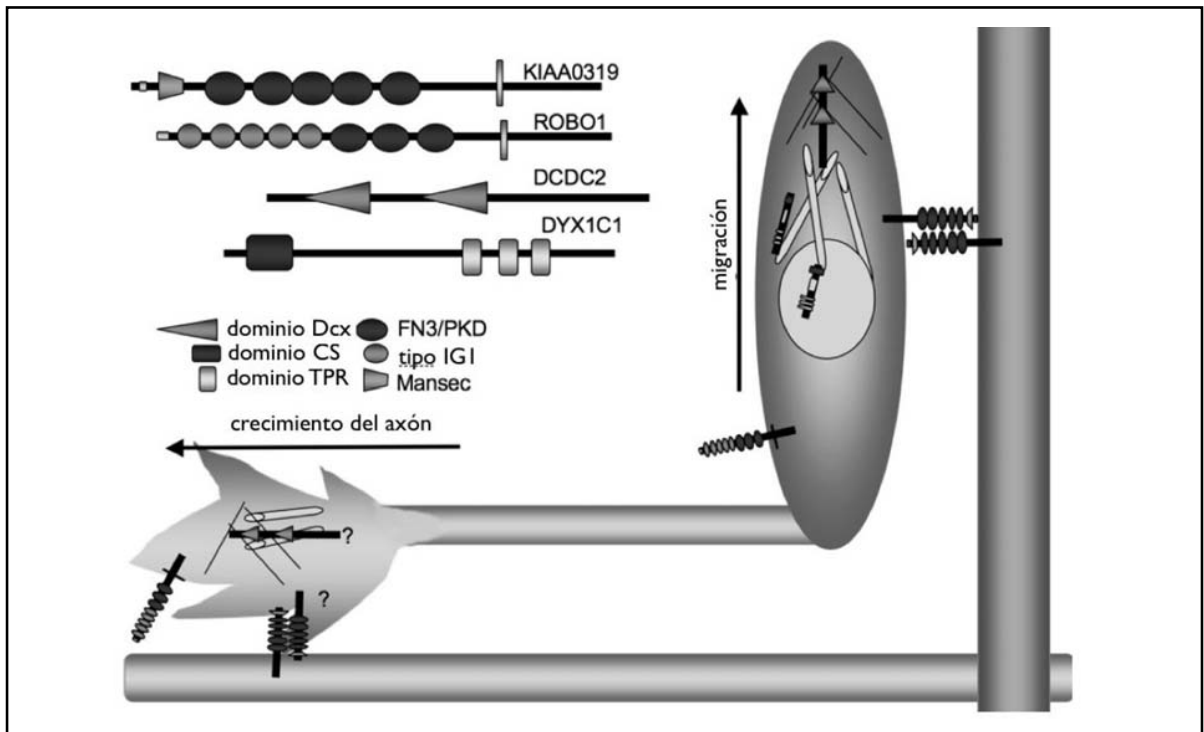


Figura 3. Resumen de los dominios y funciones posibles de los genes candidatos de riesgo para la dislexia evolutiva. KIAA0319 y ROBO1 funcionan como moléculas transmembranas de adhesión y como receptores que guían los axones a sus blancos apropiados. DCDC2, y quizás también DYX1C1, actuarían en la modulación cambios del citoesqueleto que son necesarios para el movimiento de neuronas durante la migración.

proteína integral de la membrana que contiene un amplio dominio extracelular, un solo dominio transmembrana, y un pequeño dominio intracelular en el extremo carboxi-terminal. El dominio extracelular se caracteriza por un péptido de señal consenso para insertarse en la membrana, un dominio MANSEC, y dominios repetidos FN3 y PKD. Una proteína, policistina 1, con un dominio extracelular similar aunque con diferentes dominios intracelulares, se ha catalogado como una molécula de adhesión celular en células de riñón. Mutaciones en los dominios extracelulares de la policistina 1 causan los riñones poliquísticos. Además, la policistina 1 se asocia con las integrinas, y las integrinas son necesarias para que haya adhesión entre neuronas migratorias y glías radiales en el cerebro en desarrollo (Schmid & Antón, 2003). El KIAA0319, o su homólogo en roedores, no ha sido estudiado en cuanto a su rol en la adhesión celular. Sin embargo, el fenotipo que produce la inhibición de este gen a través de RNAi parece deberse a un efecto del gen en la migración celular, quizás por un mecanismo que cambia la interacción entre las neuronas migratorias y las glías radiales (Paracchini et al., 2006). Este cambio de relación su-

giere que falla la adhesión entre la neurona y la glia. Sin embargo, son necesarias pruebas más definitivas y directas para identificar las interacciones intercelulares en las cuales participaría el gen KIAA0319.

Los genes ROBO1 y DYX1C1 fueron identificados como genes candidatos que predisponen a la dislexia, ya sea por estudios de translocaciones cromosómicas en pequeños pedigrees o por estudios de asociación alélica y desequilibrio de enlacenamiento (Hannula-Jouppi et al., 2005; Taipale et al., 2003; Wigg et al., 2004). Los alelos funcionales del DYX1C1 que inicialmente fueron implicados en la dislexia no se han correlacionado con trastornos de la lectura en estudios subsiguientes (Chapman et al., 2004; Marino et al., 2005). El dominio estructural del DYX1C1 no lo vincula claramente a ninguna función en adhesión celular o en la dinámica del citoesqueleto. Sin embargo, experimentos con RNAi en vivo demuestran que esta molécula tiene efectos claros en la migración celular (LoTurco, Wang & Paramasivam, 2006). Luego después de una transfección del plásmido inhibitorio, neuronas afectadas por el bloqueo detienen su migración en la

región intermedia, y en la edad adulta se demuestra que algunas neuronas logran migrar, pero lo hacen a láminas equivocadas. También se observan ectopias en los cerebros adultos tras RNAi, que son idénticas a las ectopias de los cerebros disléxicos (Figura 2; Bai et al., enviado a publicación).

El rol en el desarrollo neuronal de los genes homólogos al ROBO1 en vertebrados e invertebrados ha sido detalladamente estudiado y se conoce bien. Este gen se descubrió inicialmente en una búsqueda genética en la mosca drosófila para identificar genes que modifican el patrón de crecimiento axonal y que regularían el crecimiento de los axones a través del cuerpo calloso y en la médula espinal en vertebrados (Erskine et al., 2000; Yuan et al., 1999). Los ligandos de las proteínas robo, llamados "slits", han sido implicados tanto en el crecimiento de los axones como en la migración celular. Por ejemplo, se conoce que slit dirige la migración de neuronas a la neocorteza a través de su acción en el cerebro en desarrollo al repeler las células de las regiones proliferativas, comenzando así la migración (Zhu, Li, Zhou, Wu & Rao, 1999). A pesar de un conocimiento inicial muy interesante, queremos subrayar que el significado funcional de las variantes genéticas de los cuatro genes asociados a la dislexia no ha sido totalmente establecido. Ninguna de las variantes son mutaciones en las secuencias codificantes de los genes y, por consiguiente, es posible que produzcan cambios en el patrón espacial y temporal de expresión, o cambios de nivel de expresión, o quizás ningún cambio relevante en el cerebro humano durante el desarrollo. El alelo del gen KIAA0319 vinculado a la dislexia produce una disminución de un 40% de su expresión en estudios *in vitro* (Paracchini et al., 2006), pero todavía no se sabe si esto se traduce a disminuciones similares en el cerebro. Un desafío importante para estudios futuros, entonces, será establecer relaciones entre las variantes genéticas específicas y cambios específicos en la función durante el desarrollo del cerebro humano. Estudios animales paralelos van a ser esenciales para revelar la trayectoria causal entre perturbaciones genéticas, cambios en la conectividad de los circuitos, función, y, finalmente, cambios de conducta.

Conclusiones

Nuestra interpretación del estado de la investigación sobre la neurobiología de la dislexia, ilustrada en esta breve exposición, es que una variabilidad en la función de cualquiera de los cuatro genes asociados

a la dislexia (DYX1C1, KIAA0319, DCDC2, y ROBO1), y seguramente varios más que todavía no han sido descubiertos, puede ser responsables de trastornos sutiles de la migración celular y del crecimiento de axones, lo cual lleva a la creación de circuitos anormales entre la corteza y el tálamo, que a la vez afectan funciones sensorial-motoras, perceptuales y cognitivas que son críticas para la adquisición y el desempeño de la lectura. La plasticidad del cerebro, que es amplia durante el desarrollo, gatillada por variaciones en funciones genéticas, varía con respecto al sexo y la edad y produce diferencias en el fenotipo conductual. Nuestros trabajos actuales se enfocan en los eventos moleculares iniciales que llevan a trastornos de la migración y a la formación de circuitos anómalos, además de sus consecuencias cognitivas y conductuales.

Referencias

- Allen, K. M., Gleeson, J. G., Shoup, S. M. & Walsh, C. A. (1998). A YAC contig in Xq22.3-q23, from DXS287 to DXS8088, spanning the brain-specific genes doublecortin (DCX) and PAK3. *Genomics*, 52, 214-218.
- Bishop, D. V. M. & Snowling, M. J. (2004). Developmental dyslexia and specific language impairment: Same or different? *Psychological Bulletin*, 130, 858-886.
- Butterworth, B. (2005). Developmental dyscalculia. En J. I. Campbell (Ed.), *Handbook of mathematical cognition* (pp. 455-467). New York: Psychology Press.
- Cardon, L. R. et al. (1994). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science*, 266, 276-279.
- Chapman, N. H. et al. (2004). Linkage analyses of four regions previously implicated in dyslexia: Confirmation of a locus on chromosome 15q. *American Journal of Medical Genetics, Part B Neuropsychiatric Genetics*, 131, 67-75.
- Clark, M. G., Rosen, G. D., Tallal, P. & Fitch, R. H. (2000). Impaired processing of complex auditory stimuli in rats with induced cerebrocortical microgyria: An animal model of developmental language disabilities. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 828-839.
- Cope, N. et al. (2005). Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *American Journal of Human Genetics*, 76, 581-591.
- Coquelle, F. M. et al. (2006). Common and divergent roles for members of the mouse DCX superfamily. *Cell Cycle*, 5(9), 976-983.
- des Portes, V. et al. (1998). Doublecortin is the major gene causing X-linked subcortical laminar heterotopia (SCLH). *Human Molecular Genetics*, 7, 1063-1070.
- Deuel, T. A. et al. (2006). Genetic interactions between doublecortin and doublecortin-like kinase in neuronal migration and axon outgrowth. *Neuron*, 49, 41-53.
- Eckert, M. (2004). Neuroanatomical markers for dyslexia: A review of dyslexia structural imaging studies. *Neuroscientist*, 10, 362-371.
- Erskine, L. et al. (2000). Retinal ganglion cell axon guidance in the mouse optic chiasm: Expression and function of robos and slits. *The Journal of Neuroscience*, 20, 4975-4982.
- Fisher, S. E. & Francks, C. (en prensa). Genes, cognition and

- dyslexia: Learning to read the genome. *Trends in Cognitive Sciences*.
- Fitch, R. H., Tallal, P., Brown, C., Galaburda, A. M. & Rosen, G. D. (1994). Induced microgyria and auditory temporal processing in rats: A model for language impairment? *Cerebral Cortex*, 4, 260-270.
- Fitch, R. H., Brown, C. P., Tallal, P. & Rosen, G. D. (1997). Effects of sex and MK-801 on auditory-processing deficits associated with developmental microgyric lesions in rats. *Behavioral Neuroscience*, 111, 404-412.
- Galaburda, A. M., Menard, M. T. & Rosen, G. D. (1994). Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 91, 8010-8013.
- Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F. & Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: Four consecutive cases with cortical anomalies. *Annals of Neurology*, 18, 222-233.
- Gleeson, J. G., Lin, P. T., Flanagan, L. A. & Walsh, C. A. (1999). Doublecortin is a microtubule-associated protein and is expressed widely by migrating neurons. *Neuron*, 23, 257-271.
- Hannula-Jouppi, K. et al. (2005). The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genetics*, 1(4), e50.
- Hautus, M. J., Setchell, G. J., Waldie, K. E. & Kirk, I. J. (2003). Age-related improvements in auditory temporal resolution in reading-impaired children. *Dyslexia*, 9, 37-45.
- Hill, E. L. (2001). Non-specific nature of specific language impairment: A review of the literature with regard to concomitant motor impairments. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 36, 149-171.
- Hinshelwood, J. (1917). *Congenital word-blindness*. London: Lewis.
- Koizumi, H., Tanaka, T. & Gleeson, J. G. (2006). Doublecortin-like kinase functions with doublecortin to mediate fiber tract decussation and neuronal migration. *Neuron*, 49, 55-66.
- Leonard, C. M. et al. (2002). Anatomical risk factors that distinguish dyslexia from SLI predict reading skill in normal children. *Journal of Communication Disorders*, 35(6), 501-531.
- LoTurco, J. J., Wang, Y. & Paramasivam, M. (2006). Neuronal migration and dyslexia susceptibility. En G. D. Rosen (Ed.), *The dyslexic brain: New pathways in neuroscience discovery* (pp. 119-128). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Ludlow, C. L., Cudahy, E. A., Bassich, C. & Brown, G. L. (1983). Auditory processing skills of hyperactive, language-impaired, and reading-disabled boys. En E. Z. Lasky & J. Katz (Eds.), *Central auditory processing disorders* (pp. 163-184). Baltimore: University Park Press.
- Lyon, G. R., Shaywitz, S. E. & Shaywitz, B. A. (2003). A definition of dyslexia. *Annals of Dyslexia*, 53, 1-14.
- Marino, C. et al. (2005). A family-based association study does not support DYX1C1 on 15q21.3 as a candidate gene in developmental dyslexia. *European Journal of Human Genetics*, 13, 491-499.
- Meng, H. et al. (2005). DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 102, 17053-17058.
- Nicolson, R. I., Fawcett, A. J. & Dean, P. (2001). Dyslexia, development and the cerebellum. *Trends in Neurosciences*, 24, 515-516.
- Paracchini, S. et al. (2006). The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration. *Human Molecular Genetics*, 15(10), 1659-1666.
- Peiffer, A. M., Friedman, J. T., Rosen, G. D. & Fitch, R. H. (2004). Impaired gap detection in juvenile microgyric rats. *Developmental Brain Research*, 152, 93-98.
- Peiffer, A. M., Rosen, G. D. & Fitch, R. H. (2004). Sex differences in rapid auditory processing deficits in microgyric rats. *Developmental Brain Research*, 148, 53-57.
- Pennington, B. F. et al. (1991). Evidence for major gene transmission of developmental dyslexia. *Journal of the American Medical Association*, 266, 1527-1534.
- Ramus, F. (2004). The neural basis of reading acquisition. En M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences III* (pp. 815-824). Cambridge, MA: MIT Press.
- Rosen, G. D., Burstein, D. & Galaburda, A. M. (2000). Changes in efferent and afferent connectivity in rats with cerebrocortical microgyria. *The Journal of Comparative Neurology*, 418, 423-440.
- Rosen, G. D., Herman, A. E. & Galaburda, A. M. (1999). Sex differences in the effects of early neocortical injury on neuronal size distribution of the medial geniculate nucleus in the rat are mediated by perinatal gonadal steroids. *Cerebral Cortex*, 9, 27-34.
- Rutter, M. et al. (2004). Sex differences in developmental reading disability: New findings from 4 epidemiological studies. *Journal of the American Medical Association*, 291, 2007-2012.
- Schmid, R. S. & Anton, E. S. (2003). Role of integrins in the development of the cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 13, 219-224.
- Smith, S. D., Kimberling, W. J., Pennington, B. F. & Lubs, H. A. (1983). Specific reading disability: Identification of an inherited form through linkage analysis. *Science*, 219, 1345-1347.
- Snowling, M. J. (2000). *Dyslexia*. Oxford: Blackwell.
- Stein, J. F. & Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neurosciences*, 20, 147-152.
- Taipale, M. et al. (2003). A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 100, 11553-11558.
- Valdois, S., Bosse, M. L. & Tainturier, M. J. (2004). The cognitive deficits responsible for developmental dyslexia: Review of evidence for a selective visual attentional disorder. *Dyslexia*, 10, 339-363.
- Wagner, R. K. & Torgesen, J. K. (1987). The nature of phonological processing and its causal role in the acquisition of reading skills. *Psychological Bulletin*, 101, 192-212.
- White, S. et al. (2006). A double dissociation between sensorimotor impairments and reading disability: A comparison of autistic and dyslexic children. *Cognitive Neuropsychology*, 23, 748-761.
- Wigg, K. G. et al. (2004). Support for EKN1 as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21. *Molecular Psychiatry*, 9, 1111-1121.
- Yuan, W. et al. (1999). The mouse SLIT family: Secreted ligands for ROBO expressed in patterns that suggest a role in morphogenesis and axon guidance. *Developmental Biology*, 212, 290-306.
- Zhu, Y., Li, H., Zhou, L., Wu, J. Y. & Rao, Y. (1999). Cellular and molecular guidance of GABAergic neuronal migration from an extracortical origin to the neocortex. *Neuron*, 23, 473-485.