

# L'influenza del gene FOXP2 sul linguaggio

---

**Bojić, Sara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zadar / Sveučilište u Zadru**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:162:936099>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



**Sveučilište u Zadru**  
Universitas Studiorum  
Jadertina | 1396 | 2002 |

*Repository / Repozitorij:*

[University of Zadar Institutional Repository](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Sveučilište u Zadru

Odjel za talijanistiku

Diplomski sveučilišni studij suvremene talijanske filologije (dvopredmetni)



Zadar, 2018.

Sveučilište u Zadru

Odjel za talijanistiku

Diplomski sveučilišni studij suvremene talijanske filologije (dvopredmetni)

## L'influenza del gene FOXP2 sul linguaggio

Diplomski rad

Studentica:

Sara Bojić

Mentorica:

Doc. dr. sc. Irena Marković

Zadar, 2018.



## Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Sara Bojić**, ovime izjavljujem da je moj **diplomski** rad pod naslovom **L'influenza del gene FOXP2 sul linguaggio** rezultat mojega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mojega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Zadar, 3. srpnja 2018.

## INDICE

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUZIONE .....                                                    | 5  |
| 2. METODOLOGIA .....                                                     | 6  |
| 3. ANTROPOLOGIA DEL LINGUAGGIO .....                                     | 7  |
| 4. ANATOMIA DELLA LINGUA .....                                           | 11 |
| 5. IL GENE DEL LINGUAGGIO - FOXP2 .....                                  | 14 |
| 5.1. LE FUNZIONI E I BERSAGLI DI FOXP2 .....                             | 17 |
| 5.2. CNTNAP2 - IMPORTANTE GENE PER IL LINGUAGGIO.....                    | 20 |
| 6. SCOPERTA DEL GENE FOXP2 .....                                         | 22 |
| 7. LA DISCUSSIONE SULL'ESISTENZA DEI "GENI GRAMMATICALI" .....           | 24 |
| 8. LE CARATTERISTICHE DELLA DISPRASSIA VERBALE NELLA<br>FAMIGLIA KE..... | 27 |
| 9. I METODI DELLA RICERCA DI FAMIGLIA KE .....                           | 30 |
| 10. ALTRI CASI DELLA DISPRASSIA VERBALE .....                            | 33 |
| 11. SIGNIFICATO CLINICO .....                                            | 34 |
| 12. ESPRESSIONE FOXP2 IN ALTRE SPECIE CHE COMUNICANO<br>VOCALMENTE ..... | 37 |
| 13. LE RICERCHE SUI TOPI.....                                            | 40 |
| 14. CONCLUSIONE .....                                                    | 43 |
| 15. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....                                      | 44 |

## 1. INTRODUZIONE

La lingua è una delle caratteristiche chiave dell'uomo e la troviamo in tutti i domini dell'umanità. Ha il ruolo importante nella cognizione, nel comportamento e nella cultura umana. Il linguaggio proviene da basi biologiche, quindi, il cervello, come sistema nervoso centrale, occupa un posto chiave del linguaggio. La capacità umana di imitare e apprendere nuove vocalizzazioni, troviamo anche in un piccolo numero di animali (tra cui alcune specie di uccelli), ma nessuna creatura esistente rivaleggia con gli umani moderni nell'abilità linguistica. Le strutture anatomiche relative alla produzione del discorso e della lingua, che sono visibili negli umani moderni, mancano, o sono diversi dagli grandi scimmie e dagli altri primati. L'evoluzione ha così sfruttato questi pezzi di anatomia esistenti e li ha adattati alla produzione linguistica quando ciò era necessario.

Gli scienziati hanno trovato il primo gene, situato sul cromosoma 7 umano, che influisce sul linguaggio – FOXP2. FOXP2 è il gene rilevante per la capacità umana di sviluppare il linguaggio. In realtà, questo gene è coinvolto non solo nella produzione e comprensione del linguaggio, ma anche nella coordinazione dei gesti. La proteina che produce FOXP2 è un fattore di trascrizione. I ricercatori hanno scoperto che FOXP2 attiva i geni coinvolti nella regolazione delle connessioni sinaptiche tra i neuroni. L'analisi dettagliata delle sequenze di DNA e delle proteine FOXP2 ha rivelato che le varianti di proteina umana differiscono dagli altri primati in soli due aminoacidi. I nostri parenti estinti più prossimi, i Neanderthal, condividono con gli esseri umani moderni due cambiamenti evolutivi in FOXP2. L'espressione del gene FOXP2 è presente, non solo nelle strutture essenziali per il linguaggio, ma anche, nelle strutture essenziali per il sistema motorio (corteccia motoria, gangli basali). Quindi, la funzione del gene FOXP2 in un organismo è molteplice. In sintesi, per comprendere pienamente il suo ruolo è necessario identificare mutazioni genetiche presenti in diversi disturbi del linguaggio umano. Nei seguenti sottotitoli è stata descritta l'importanza del gene FOXP2 per il linguaggio umano.

## 2. METODOLOGIA

Ancora oggi, diverse discipline spesso adottano l'uno rispetto all'altro approccio. Il dibattito *nature versus nurture* implica se il comportamento umano è determinato dall'ambiente, sia prenatale che durante la vita di una persona, o dai geni di una persona, dove si sottolinea l'importanza della genetica e delle influenze biologiche. In passato, i dibattiti sui contributi relativi di *natura versus nurture* prendevano spesso un approccio unilaterale. Mentre oggi, la maggior parte degli esperti riconosce che entrambi i fattori svolgono un ruolo critico. La *nature* e *nurture* interagiscono in modi importanti per tutta la vita.

Un esempio di teoria nativista è il concetto di Noam Chomsky, negli anni '60, di un dispositivo di acquisizione del linguaggio - *The Language Acquisition Device* (o LAD). Si tratta di un ipotetico modulo della mente umana che si propone di spiegare la predisposizione innata, una capacità mentale istintiva, dei bambini per l'acquisizione e produzione del linguaggio. In questa ricerca teorica partiamo dall'ipotesi che questo esempio di un gene del linguaggio - FOXP2 sostiene la teoria innatista di Chomsky. In altre parole, questa teoria afferma che forse l'ereditarietà genetica (*nature*) ha un ruolo superiore dei fattori ambientali (*nurture*) allo sviluppo linguistico. Nel controllare questa ipotesi serviranno, in primo luogo, i risultati recenti nel campo della genetica (ad es. del gene FOXP2) ed anatomia dei complessi morfologici legati alla parola e al linguaggio, specialmente al cervello e al tratto vocale. Poi, risultati pubblicati della ricerca comparativa di comunicazione e abilità linguistiche dei nostri parenti più prossimi saranno relativi a questioni di interesse per il questo lavoro.

Alla fine, lo scopo di questa tesi di laurea, in base al materiale selezionato (le contemporanee ricerche genetiche, gli studi comparativi delle grandi scimmie, l'anatomia della lingua ecc.), è di vedere se esistono i geni del linguaggio, cioè i geni grammaticali, e in qual modo il gene FOXP2 influisce sulla vocalizzazione e, alla fine, sulla lingua stessa.

### 3. ANTROPOLOGIA DEL LINGUAGGIO

La lingua è una delle caratteristiche fondamentali dell'uomo. Si infiltra in tutti gli aspetti della cognizione, del comportamento e della cultura umana. Il potere del linguaggio di rappresentare e condividere i pensieri illimitati è fondamentale per tutte le società umane. Ha svolto un ruolo centrale nell'ascesa della nostra specie negli ultimi milioni di anni. Grazie alla lingua oggi siamo diventati la specie dominante sul pianeta. Quindi, non sorprende che le questioni relative all'aspetto e allo sviluppo della comunicazione, della parola e del linguaggio siano affrontate da molte professioni. L'evoluzione del linguaggio umano è uno degli eventi evolutivi più significativi e interessanti, specialmente negli ultimi 5-10 milioni di anni. Oltre alla moderna teoria evoluzionistica darwiniana della selezione naturale, le domande sull'evoluzione del linguaggio hanno generato una letteratura scientifica in rapida crescita. Dagli anni '60, nascono molte discipline che si sono dedicate alla comprensione di vari aspetti dell'evoluzione del linguaggio, tra cui: linguistica, antropologia, scienza del linguaggio, genetica, neuroscienza biologia evolutiva. Siccome linguaggio è estremamente complesso, nessuno studioso o disciplina ha ancora raggiunto una visione sufficientemente completa di questo complesso sistema (Fitch, 2010).

Darwin, nella sua opera *L'origine dell'uomo* del 1871, ha suggerito che il linguaggio fosse originato dall'imitazione e dalla modifica di vari suoni della natura e speciali urla umane. Questo tipo di comunicazione era sostenuto da segni e gesti e favorite dalla selezione naturale (sessuale). Molti sono d'accordo con questo assunto. Si può dire che suono del linguaggio parlato è una prova degli inizi del linguaggio vocale. Noam Chomsky introduce la sua teoria della "grammatica universale" che fa una parte importante dello studio dello sviluppo del linguaggio. Questa teoria presuppone che tutte le popolazioni umane abbiano un sistema di acquisizione del linguaggio ereditato, vuol dire, una base strutturale comune che fornisce prerequisiti grammaticali, che è comune a tutti i linguaggi contemporanei. Poi, gli scienziati assumono che l'abilità sintattica di base sia stata creata da una mutazione che ricostruiva l'anatomia neurale all'interno del cervello. Molti scienziati sottolineano l'importanza del linguaggio nel rafforzare la struttura sociale e le relazioni comunitarie. Nelle prime fasi di sviluppo, la parola e il linguaggio servono alla



comunicazione. Naturalmente, l'organizzazione sociale sempre più complessa dell'ominino ha favorito questo tipo di comunicazione. Hanno iniziato uno sviluppo culturale sempre più complesso: caccia organizzata, sviluppo dell'arte, diffusione in nuove aree geografiche, costruzione di abitazioni ecc. (Janković e Šojer, 2013).

La ricerca comparativa dei primati viene usata come base della teoria gestuale del linguaggio. Questa teoria riconosce ai gesti un ruolo preciso nello sviluppo del linguaggio. Il linguaggio parlato è evoluto da un antico sistema di comunicazione usando i gesti delle braccia. Di conseguenza, è stato suggerito che i gesti della bocca potrebbero essere stati aggiunti al sistema manuale per formare un sistema gestuale manuofacciale combinato (Vicario, 2013). Per determinare meglio gli elementi del linguaggio umano e dello sviluppo del linguaggio, si devono cercare le somiglianze e le differenze tra i nostri parenti più stretti, scimmie grandi o ominidi. Il sistema di comunicazione dei primati era anche molto sviluppato e complesso. La loro comunicazione è basata su vocalizzazione, gesti, espressioni facciali, movimenti del corpo ed ognuna di queste modalità avendo una certa funzione e trasmette determinate informazioni. Questa "comunicazione non verbale" è presente anche nell'uomo.

La comunicazione gestuale è insegnata dalla resa culturale e differisce dalla popolazione alla popolazione. Quindi, gruppi dello stesso tipo di scimpanzé in aree diverse sviluppano il proprio sistema gestazionale "dialettale", diverso da altri sistemi di gruppo. Beatrix e di Alan Gardner hanno studiato le abilità linguistiche dei primati disumani con lo scimpanzé di nome Washoe. Nel periodo di due anni Washoe è appreso centinaia di segni ed ha cominciato a combinarli in frasi significative e nominare cose nuove, combinando concetti noti. Lieberman, nel 2000, e altri scienziati hanno mostrato che il ritmo di adozione della lingua in scimpanzé e gli esseri umani è circa la stessa fino a circa due anni di età, dopo di che gli scimpanzé si fermano, mentre i neonati umani cominciano con l'accelerato sviluppo delle competenze linguistiche. In seguito, Gorilla Koko ha usato quasi 700 segni, li utilizzava nel contesto di azioni passate e future, e anche per esprimere emozioni. Solo l'uomo ha tutti gli elementi di un linguaggio moderno. Le ragioni di ciò sono evidenti nelle strutture anatomiche relative alla produzione del discorso e della lingua (Janković e Šojer, 2013).

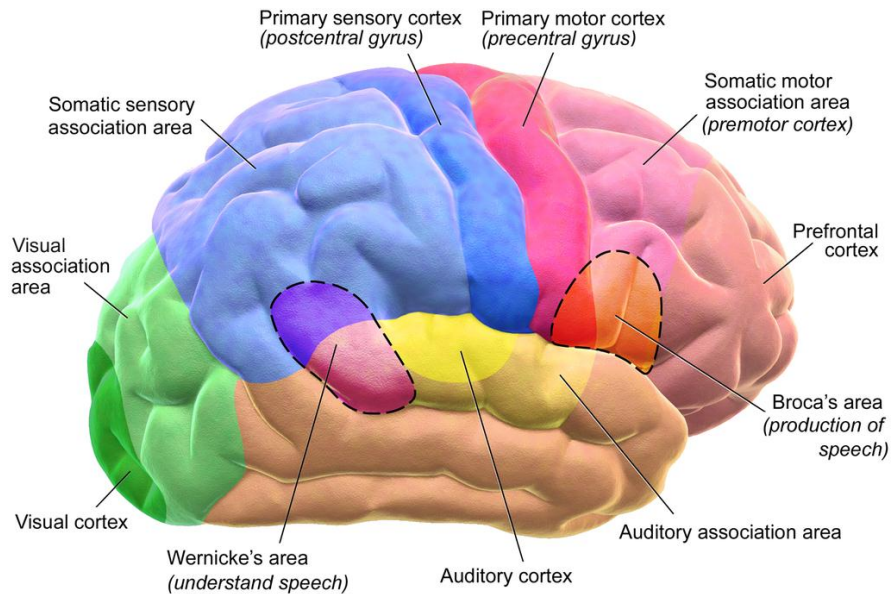
Joshua M. Akey, un genetista dell'Università di Washington, ad i suoi colleghi hanno analizzato una database di 1.488 genomi di persone in tutto il mondo. Quando il dott. Akey e i suoi colleghi paragonarono il DNA dei moderni europei, degli asiatici orientali e dei melanesiani, scoprirono che ogni popolazione possedeva il proprio miscio distintivo dei geni di Neanderthal (Zimmer, 2016). Sebbene molti animali comunichino vocalmente, nessuna creatura esistente rivaleggia con gli umani moderni nell'abilità linguistica. I nostri parenti estinti più prossimi, i Neanderthal, condividono con gli esseri umani moderni due cambiamenti evolutivi in FOXP2, un gene che è stato implicato nello sviluppo del discorso e della lingua. Il gene umano differisce dai primati non umani sostituendo due amminoacidi. Uno studio di Krause e collaboratori (2007) ha trovato le due sostituzioni amminoacidiche, T303N e N325S, in due campioni di Neanderthal. Gli autori sostengono che sia probabile che i cambiamenti in FOXP2 e lo *sweep* selettivo (cioè la riduzione o l'eliminazione della variazione tra i nucleotidi vicino a una mutazione nel DNA) abbiano avuto origine nell'antenato comune dei Neanderthal e degli esseri umani moderni, suggerendo che si siano verificati tra 300.000 e 400.000 anni fa (Nudel e Newbury, 2013). In sintesi, questi dati illustrano l'utilità di recuperare informazioni genetiche dirette da resti antichi per comprendere la recente evoluzione umana in modo di studiare l'evoluzione dei geni necessari per l'acquisizione del linguaggio.

L'unico gene attualmente conosciuto che ha un ruolo specifico nello sviluppo del discorso e del linguaggio è FOXP2. Due copie funzionali di FOXP2 sono necessarie per l'acquisizione della lingua parlata normale. Hanno mostrato che FOXP2 umano contiene cambiamenti nella codifica amminoacidica che suggeriscono fortemente che questo gene è stato il bersaglio della selezione durante la recente evoluzione umana. I cambiamenti in due dei tre diversi amminoacidi tra l'uomo e il topo si sono verificati dopo la separazione dall'ultimo antenato comune dell'uomo e dello scimpanzé (Enard, 2002). L'inattivazione di una copia di FOXP2 porta principalmente a deficit nei movimenti orofacciali e all'elaborazione linguistica. Sebbene FOXP2 sia tra le proteine più conservate al 5% tra i mammiferi, due sostituzioni di amminoacidi si sono fissate nella linea umana dal momento della nostra separazione dall'antenato comune degli scimpanzé. Queste sostituzioni amminoacidiche sono causate da sostituzioni nucleotidiche nelle posizioni 911 e 977 nell'esone 7 del gene FOXP2 e cambiano la treonina in acido aspartico e arginina in residui di serina. Quindi, non

era solo la forma derivata della proteina FOXP2 presente nei Neanderthal, ma è anche legata all'aplotipo che è comune tra gli esseri umani moderni e sembra essere stata oggetto di una scansione selettiva. In conclusione, i risultati attuali mostrano che i Neanderthal possedevano una proteina FOXP2 identica a quella degli umani di oggi nelle uniche due posizioni che differiscono tra uomo e scimpanzé. Questo stabilisce che questi cambiamenti erano presenti nell'antenato comune dell'uomo moderno e dell'uomo di Neanderthal. Qualunque sia la funzione che le due sostituzioni di amminoacidi potrebbero avere per l'abilità del linguaggio umano, era presente non solo negli umani moderni, ma anche negli ultimi Neanderthal (Krause et al., 2007).

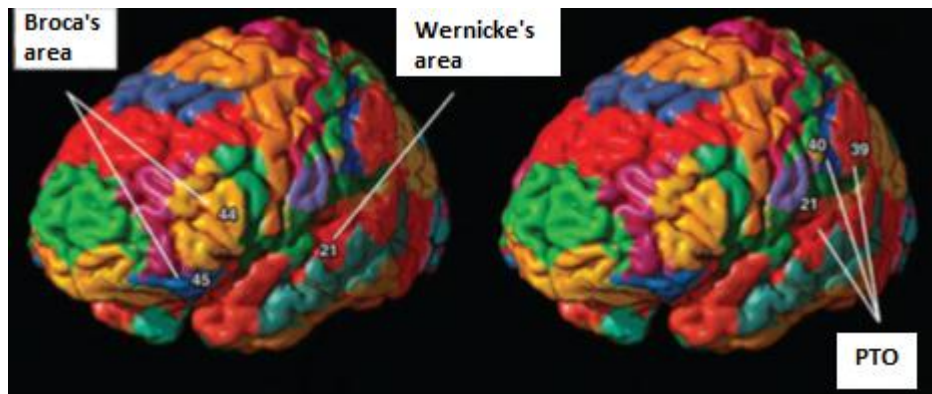
#### 4. ANATOMIA DELLA LINGUA

All'inizio del 19 secolo molti medici connettevano alcune regioni e strutture cerebrali con diversi aspetti del comportamento umano. Due medici Paul Pierre Broca e Carl Wernicke hanno fatto le ricerche sul cervello legate al linguaggio. Nel 1861 Broca ha descritto pazienti con danni alla parte frontale della neocorteccia che hanno dimostrato le difficoltà nell'elaborazione fonologica e produzione linguistica. Questa regione oggi è nota come l'area di Broca ed è connessa all'area di Wernicke da un percorso neurale. Tale area può anche essere descritta come l'unione dell'area 44 di Brodmann e della 45 nel lobo frontale. Lesioni a questa parte del cervello di solito risulta con l'afasia di Broca, cioè con i disturbi del linguaggio, ma non nella sua ricezione. Si manifesta attraverso agrammaticalità e le difficoltà nella produzione del linguaggio (ma le persone con afasia di Broca capirono perfettamente il discorso dell'altro). I pazienti colpiti da afasia possono essere incapaci di comprendere o formulare frasi con una struttura grammaticale complessa. Le loro parole e frasi desiderati sono brevi, semplici, spesso senza verbi ausiliari. Ma queste persone sono in grado di riconoscere i loro errori e sono spesso frustrati dalla differenza tra concepito e compiuto. Si deve menzionare anche che oltre ai ruoli linguistici, l'area di Broca è responsabile del coordinamento braccia movimenti complessi, apprendimento sensorimotorio e integrazione. A causa delle funzioni motorie che svolge, questa area è considerata sviluppata dalla corteccia associativa motorio. Nel 1874 Carl Wernicke ha scoperto che il danno sulla parte posteriore della corteccia causa difficoltà nella comprensione della parola. Questa regione è nota come regione di l'area di Wernicke. Fa parte del lobo temporale del cervello le cui funzioni sono coinvolte nella comprensione del linguaggio. Può anche essere descritta come la parte posteriore dell'area di Brodmann 22, direttamente adiacente alla corteccia uditiva. La sua funzione principale è l'elaborazione e la ricezione della lingua sia parlato, linguaggio dei segni o sceneggiatura. La lesione di quest'area causa l'afasia che si manifesta in frasi prive di significato ma completamente fluide, ritmiche e sintatticamente corrette. Vuol dire, il linguaggio parlato è scorrevole, ma il senso logico è mancante e anche la comprensione del linguaggio appare compromessa. Queste persone, a differenza delle persone affette dall'afasia di Broca, spesso non possono percepire i propri errori di scrittura o di parola (Janković e Šojer, 2013).



1. Immagine: Diversi regioni del cervello (Wikipedia, 2018)

Basato sulle osservazioni di Broca e Wernicke, è stato creato il cosiddetto "il modello di Lichtheim" secondo cui il discorso che ascoltiamo procede nella zona di Wernicke, e dopo viaggia nella regione di Broca che serve come una regione per la produzione di linguaggio espressivo. Il fascicolo arcuato, un fascio di fibre nervose, collega due aree importanti per il linguaggio, l'area di Broca e l'area di Wernicke. Quindi, nessuna regione è la sola responsabile del comportamento complesso. Le ricerche recenti vanno nella direzione di comprendere la comunicazione di alcune regioni che insieme costituiscono il sistema neurale funzionale (*functional neural system*, FNS). Poi, esiste un'altra regione che potenzialmente svolge un ruolo importante nello sviluppo delle abilità linguistiche e si trova nella giunzione temporale parietale-occipitale (*parietal-temporal-occipital* - PTO). L'area del PTO copre le aree 39, 40 e parte di Brodmann dell'area 22, che contiene anche l'area di Wernicke. Questa è l'area associativa più sviluppata responsabile dell'interpretazione degli stimoli e strettamente correlata alla cognizione del linguaggio e comportamento (sia recettiva che produttiva). Il cervello di altri primati non mostra segni di allargamento in questa parte del cervello. Quindi, si può concludere che, dopo la separazione dall'ultimo antenato comune, l'area PTO si è sviluppata in risposta ad alcuni nuovi bisogni che non erano presenti nei primati precedenti (Janković e Šojer, 2013).



2. Immagine: Le posizioni dell'area di Broca, dell'area di Wernicke e dell'area di PTO sul cervello umano (Janković e Šojer, 2013)

La produzione del linguaggio fisico inizia con la respirazione. La respirazione è la principale forza trainante della vocalizzazione. Nel processo di respirazione, i muscoli intercostali svolgono un ruolo importante, con la loro contrazione allargano la cavità toracica. In tal modo si controlla anche la pressione subglottica che consente l'espressione di stringhe più lunghe di parole o frasi in un'unica espirazione e controllo dell'intonazione. La gestione del muscolo intercostale viene eseguita attraverso il midollo spinale, più precisamente, la materia grigia che contiene i motoneuroni, i cui assoni forniscono a tutti i muscoli trasversali, tra l'altro, e intercostali. L'apparato fonatorio comprende un insieme di organi e di esso fanno parte i polmoni, la trachea, la laringe e il tratto vocale sopralaringeo. Il processo di produzione dei suoni del linguaggio comincia con l'energia acustica generata dalla respirazione che passa per la prima volta attraverso un tratto vocale sopralaringeo e cambia continuamente forma creando così diversi pattern sonori. Il tratto vocale sopralaringeo consiste nella faringe, cavità nasale, cavità orale, le labbra. La lingua, le labbra, la mascella, il velo e la laringe sono le principale strutture che attraverso il loro movimento sono responsabili dell'articolazione delle parole. In sintesi, l'evoluzione ha sfruttato questi pezzi di anatomia esistenti e li ha adattati alla produzione linguistica quando ciò era necessario (Janković e Šojer, 2013).

## 5. IL GENE DEL LINGUAGGIO - FOXP2

Le cellule sono gli elementi costitutivi di base di tutti gli esseri viventi. Il corpo umano è composto da trilioni di cellule. Esse svolgono funzioni specializzate, tra cui forniscono struttura per il corpo, assorbono nutrienti dal cibo, convertono questi nutrienti in energia. I geni si trovano sulle strutture filamentose chiamate cromosomi<sup>1</sup>. Il gene è l'unità di base delle informazioni biologiche ereditarie, cioè il tratto di acido desossiribonucleico (DNA) che contiene, sotto forma di una sequenza lineare di nucleotidi, l'informazione genetica per una o più proteine.<sup>2</sup> Il *Forkhead* dominio è un tipo di dominio proteico che si trova spesso nei fattori di trascrizione (FT).<sup>3</sup> I fattori di trascrizione sono costituiti da due domini (il dominio legante il DNA e il dominio attivo) e si legano al DNA genomico e possono attivare o reprimere i geni specifici, cioè possono aumentare o diminuire la produzione di trascrizioni di un gene. Lo scopo di *Forkhead* dominio è quello di legare il DNA, a cui è affidato il trasporto del codice genetico.

FOXP2 o *Forkhead box protein P2* è una proteina che, negli esseri umani, è codificata dal gene FOXP2. Contiene la regione di legame del DNA nella forma di una „forchetta“ da qui deriva il nome di proteina (eng. *Forkhead box protein P2*). Questa proteina è un fattore di trascrizione. Vuol dire che controlla l'attività di altri geni in modo che lega il DNA di questi geni attraverso una regione nota come dominio di *forkhead*. Contiene una ricca regione glutammina costituita da due sequenze poligomatiche adiacenti codificate da ripetizioni CAG e CAA. Altri nomi per questo gene sono: CAG Proteina ripetuta 44, (*CAG repeat protein 44*), CAGH44,

---

<sup>1</sup> „Ogni cromosoma è costituito da DNA strettamente arrotolato molte volte intorno a proteine chiamate istoni che supportano la sua struttura. Ogni cromosoma ha un punto di restrizione chiamato centromero, che divide il cromosoma in due sezioni, o "braccia". Il braccio corto del cromosoma è etichettato il "braccio p". Il braccio lungo del cromosoma è etichettato come "braccio q". La posizione del centromero su ciascun cromosoma conferisce al cromosoma la sua forma caratteristica e può essere usato per aiutare a descrivere la posizione di specifici geni“ (Treccani).

<sup>2</sup> „Il DNA, o acido desossiribonucleico, è il materiale ereditario negli esseri umani e quasi tutti gli altri organismi. La maggior parte del DNA si trova nel nucleo della cellula (dove è chiamato DNA nucleare), ma una piccola quantità di DNA può anche essere trovata nei mitocondri (dove è chiamata DNA mitocondriale o mtDNA). L'informazione nel DNA è memorizzata come un codice composto da quattro basi chimiche: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T). Il DNA umano consiste di circa 3 miliardi di basi e più del 99% di quelle basi sono le stesse in tutte le persone. L'ordine o la sequenza di queste basi determina le informazioni disponibili per costruire e mantenere un organismo“ (Treccani).

<sup>3</sup> „I fattori di trascrizione (FT) sono proteine modulari, composte cioè da segmenti (domini) che hanno funzione e struttura indipendenti l'uno dall'altro, anche se sono parte di una stessa catena polipeptidica“ (Treccani).

*forkhead/winged-helix transcription factor*, SPCH1, TNRC10, ripetizione del trinucleotide contenente 10 (*trinucleotide repeat containing 10*). In seguito, la *Forkhead box* proteina P2 è attiva in diversi tessuti, incluso il cervello (fetale e adulto). FOXP2 è espresso anche in altri tessuti come polmoni, cuore e intestino. Gli studi suggeriscono che gioca un ruolo importante nello sviluppo del cervello. Questa proteina è responsabile di molte funzioni tra cui la crescita delle cellule nervose (neuroni)<sup>4</sup> e la trasmissione di segnali o informazioni tra di loro. Gli studi funzionali del gene nei topi e negli uccelli canori indicano che è anche coinvolta nella plasticità sinaptica, un tipo di plasticità neuronale. Si tratta della capacità delle connessioni tra i neuroni (sinapsi) di cambiare e adattarsi all'esperienza nel tempo. In breve, si tratta della modificazione di funzionalità del sistema nervoso che è necessaria per l'apprendimento e la memoria (Department of Health & Human Services, 2018).

Secondo gli scienziati, questa proteina è necessaria per il corretto sviluppo del discorso e della lingua. Negli esseri umani, le mutazioni di FOXP2 causano un grave disturbo delle vocalizzazioni e del linguaggio. Il gene è condiviso con molti vertebrati lontanamente imparentati, dove generalmente svolge un ruolo importante nella comunicazione, ad esempio, lo sviluppo del canto degli uccelli. Quindi è spesso chiamato „il gene del linguaggio“. Molti scienziati sono stati incuriositi da questo gene, perciò stanno lavorando per identificare i geni regolati dal FOXP2 che sono fondamentali per l'apprendimento di queste abilità. Ci sono altri geni coinvolti nello sviluppo del linguaggio tra cui CNTNAP2 e CTBP1 (Nudel e Newbury, 2013). FOXP2 e il suo gene sono stati scoperti come risultati degli indagini su una famiglia inglese KE con diversi membri affetti da problemi linguistici specifici. È inizialmente identificato come il fattore genetico del disturbo del linguaggio nella famiglia KE. Gli individui con mutazioni FOXP2 hanno ereditato prevalentemente la disprassia verbale dello sviluppo.<sup>5</sup> Questa sindrome dello sviluppo dei membri affetti è caratterizzata da disprassia orofacciale insieme a un disturbo marcato di linguaggio espressivo accompagnato da un disturbo articolatorio. FOXP2 è il primo gene

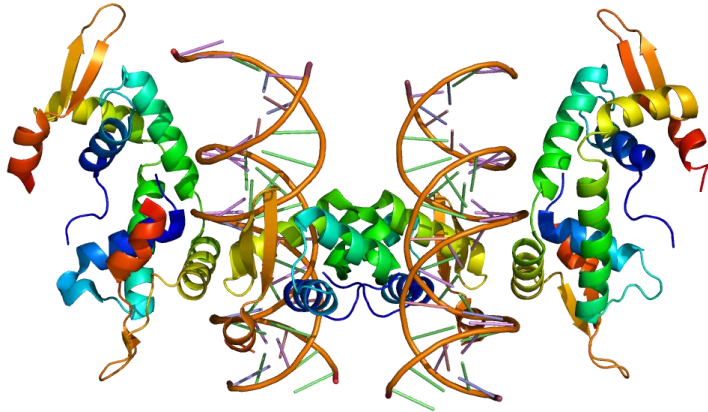
---

<sup>4</sup> „Il neurone è unità funzionale del sistema nervoso, cellula altamente specializzata per ricevere, elaborare e trasmettere le informazioni ad altri neuroni o a cellule effettrici attraverso segnali elettrici e chimici“ (Treccani).

<sup>5</sup> „La disprassia verbale dello sviluppo è un disturbo neurologico ad esordio precoce che influenza la coordinazione dei movimenti articolatori necessari alla produzione dei suoni, difficoltà di articolarli insieme e di ordinarli nella giusta sequenza per formulare parole e frasi. Mentre la disprassia orofacciale è un disturbo neurologico in cui i volontari movimenti orali non verbali sono compromessi“ (Nudel e Newbury, 2013).



implicato in un disturbo delle vocalizzazioni e del linguaggio. Fin dalla sua scoperta, sono stati condotti molti studi nel tentativo di spiegare il meccanismo con cui influenza questi tratti umani caratteristici. È interessante che i ricercatori sospettino che la *FOXP2* possa regolare centinaia di geni, sebbene solo alcuni dei suoi bersagli siano stati identificati (Department of Health & Human Services, 2018).



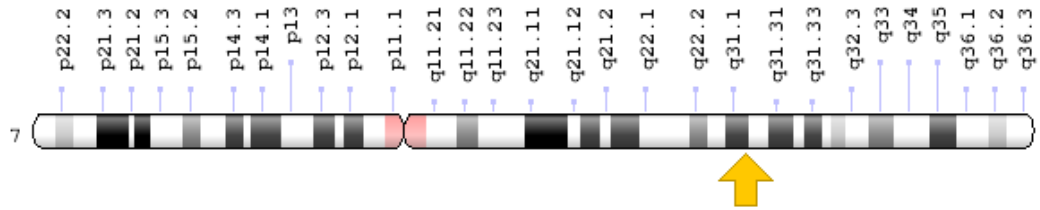
3. Immagine: La struttura del gene FOXP2 (Wikipedia, 2018)

Gli esseri umani normalmente hanno 46 cromosomi<sup>6</sup> in ogni cellula, divisi in 23 coppie. Il gene FOXP2 si trova sul cromosoma 7 (7q31, nel locus SPCH1) nella posizione 31.1. Esistono due copie del cromosoma 7, una copia ereditata da ciascun genitore. Il cromosoma 7 rappresenta più del 5% del DNA totale nelle cellule.<sup>7</sup> In poi, è un cromosoma autosomico, cioè non determina le caratteristiche sessuali dell'organismo. Il cromosoma umano 7 è il settimo di dimensione nel cariotipo umano. Sequenza del DNA dell'intero cromosoma 7 umano, comprendente circa 158 milioni di nucleotidi del DNA e 1917 strutture del gene (Hillier et al., 2003).

---

<sup>6</sup> „I cromosomi, il cui costituente fondamentale è l'acido desossiribonucleico, sono presenti per ogni specie di animali o di piante, in coppie di elementi omologhi (nelle cellule dell'uomo le coppie sono 23), e determinano le caratteristiche ereditarie; i portatori dei geni“ (Treccani).

<sup>7</sup> „Il cromosoma 7 probabilmente contiene da 900 a 1.000 geni che forniscono istruzioni per la produzione di proteine. Queste proteine svolgono una varietà di ruoli diversi nel corpo. Le seguenti condizioni cromosomiche sono associate a cambiamenti nella struttura o al numero di copie del cromosoma 7: Sindrome da duplicazione 7q11.23, Tumori, Discorso e linguaggio FOXP2, Sindrome cefalopolisindattilia di Greig, Sindrome di Russell-Silver, Sindrome di Saethre-Chotzen, Sindrome di Williams“ (Department of Health & Human Services, 2018).



4. Immagine: La posizione citogenetica del gene FOXP2: 7q31.1, che è il lungo (q) braccio del cromosoma 7 nella posizione 31.1 (Department of Health & Human Services, 2018)

È interessante che il gene sia più attivo nelle femmine rispetto ai maschi. Quando si parla di linguaggio, le ragazze iniziano con abilità migliori rispetto ai ragazzi. Numerosi studi suggeriscono che le ragazze imparano la lingua più velocemente e prima dei ragazzi. Le ragazze producono prima le loro prime parole e frasi e accumulano più velocemente vocaboli. Ora, gli scienziati, che studiano il gene FOXP2 legato all'evoluzione delle vocalizzazioni e del linguaggio, hanno trovato la differenze di sesso nei roditori e negli uomini con il gene che produce più proteine nelle femmine. Ma alcuni ricercatori sono cauti nell'espone troppe conclusioni sul ruolo dei geni nell'uomo da questi studi. In un piccolo studio su bambini umani di età 4 e 5 anni che erano morti in incidenti meno di 24 ore prima, i ricercatori hanno analizzato la quantità di proteina FOXP2 in una parte della corteccia frontale sinistra (Brodmann area 44) che è collegata al linguaggio nell'uomo. In diretto contrasto con lo studio con i topi, i ricercatori hanno trovato il 30% in più di proteine FOXP2 nel cervello delle ragazze rispetto ai ragazzi (Balter, 2013).

### 5.1. LE FUNZIONI E I BERSAGLI DI FOXP2

Come è già stato menzionato, le interruzioni nel gene FOXP2 causano i deficit verbali/linguistici e non-verbali. Siccome la proteina FOXP2 è un fattore di trascrizione essa può attivare o reprimere i geni specifici. I ricercatori sospettano che molti bersagli del gene FOXP2 svolgano ruoli importanti nello sviluppo del cervello e nelle connessioni tra le cellule nervose. L'espressione del gene FOXP2 di murine,

(sottofamiglia *Murinae* che include ratti e topi domestici comuni) è stata rilevata nei polmoni e nei tessuti neurali, intestinali e cardiovascolari durante lo sviluppo. In seguito, la forte espressione di FOXP2 è stata rilevata nel cervello fetale. In via di sviluppo, l'espressione di FOXP2 può essere rilevata sin dal 44° giorno di gestazione e successivamente diventa più complessa man mano che lo sviluppo embrionale progredisce. Anche, l'espressione FOXP2 è stata rilevata solo in alcune regioni del cervello, tra cui il cervelletto, il talamo, il nucleo caudato e il putamen, ed è stata talvolta limitata a specifiche strutture in quelle regioni, ad esempio cellule di Purkinje nel cervelletto. Alcune di queste regioni cerebrali, come il nucleo caudato, il putamen e il cervelletto, erano precedentemente implicate come regioni in cui i membri della famiglia KE affetti erano diversi da membri della famiglia KE non affetti (Nudel e Newbury, 2013).

FOXP2 è espresso in molte aree del cervello e gli scienziati hanno usato i topi *knockout*<sup>8</sup> per sperimentare con il gene FOXP2. Hanno scoperto che le mutazioni nelle due copie di FOXP2 influenzano la vocalizzazione. FOXP2 è stato anche considerato come un potenziale locus di suscettibilità nei specifici disturbi del linguaggio. Gli studi di vocalizzazione mostrano che la frequenza di occorrenza delle vocalizzazioni ultrasoniche è selettivamente ridotta nei topi *knockout* e eterozigoti.<sup>9</sup> È interessante che alcuni dei deficit nei *knockouts* sembrano essere transitori e riflettono un ritardo nello sviluppo. L'espressione di FOXP2 del topo e del umano sono anche simili durante lo sviluppo. I test sono stati condotti su 14 animali selvatici, 15 animali eterozigoti e 8 animali knockout. Gli accoppiamenti eterozigoti dei topi F1 sono stati effettuati per produrre topi mutanti F2 omozigoti. La rottura di entrambe le copie del gene FOXP2 negli animali knockout omozigoti ha causato gravi anomalie motori, morte prematura (in genere sono deceduti nel giorno 21 postnatale) e un'assenza di vocalizzazioni ultrasoniche. Interruzione di una singola copia del gene ha portato un ritardo di sviluppo. L'apprendimento e la memoria appaiono normali negli animali eterozigoti. Anomalie cerebellare sono state osservate nei topi con interruzioni di FOXP2, con le cellule di Purkinje

---

<sup>8</sup> „Un topo knockout è un topo da laboratorio in cui i ricercatori hanno inattivato o "eliminato" un gene esistente sostituendolo o distruggendolo con un pezzo di DNA artificiale. La perdita di attività genica causa spesso cambiamenti nel fenotipo del topo“ (National Human Genome Research Institute, 2015).

<sup>9</sup> „Omozigote: Una persona che porta due identici alleli di un dato gene su entrambi i cromosomi dello stesso tipo (una materna e una paterna) è detta omozigote per quel gene. Eterozigote: Si dice che una persona che porta due alleli diversi per lo stesso gene sia eterozigote per quel gene“ (Treccani).

particolarmente colpite e nei nuclei profondi del cervelletto. Queste scoperte supportano un ruolo per Foxp2 nello sviluppo cerebellare e in un processo di sviluppo che include funzioni di comunicazione sociale in diversi organismi. In breve, il fattore di trascrizione FOXP2, che funziona dai fringuelli zebra agli umani, può giocare un ruolo importante nello sviluppo e nella vocalizzazione del cervelletto. I topi mutanti di FOXP2 forniranno un importante modello in cui studiare il ruolo di questo fattore nello sviluppo neurale e nella comunicazione (Shu et al., 2005).

È quindi chiaro che, come fattore di trascrizione espresso nel cervello, FOXP2 può influenzare una varietà di geni che potrebbero essere rilevanti per il linguaggio e il controllo motorio. I ricercatori hanno cercato di trovare i geni che FOXP2 regola, cioè i suoi bersagli<sup>10</sup>. Il linguaggio è un tratto complesso che probabilmente può essere modulato da molti geni. Uno studio ha cercato i bersagli di FOXP2 nelle cellule derivate dai gangli della base<sup>11</sup> e nella corteccia frontale inferiore del cervello fetale umano. Questo studio ha identificato 175 bersagli di FOXP2 nei gangli della base e 144 bersagli nella corteccia frontale inferiore. Inoltre, 141 geni e 110 altri geni-bersaglio erano specifici rispettivamente per i gangli basali e la corteccia frontale inferiore. Questi possono rappresentare bersagli di regolamento FOXP2 specifico per regione. Poi, FOXP2 mostra anche alta espressione nel polmone. Molti bersagli di FOXP2 sono stati identificati nel polmone includendo diversi geni noti per svolgere ruoli importanti nello sviluppo o maturazione del sistema nervoso, che è correlativo alla funzione chiave di FOXP2 nello sviluppo del polmone e del cervello

---

<sup>10</sup> „Gene bersaglio è il gene di particolare importanza biologica all'interno di ricerche sperimentali mirate o il particolare gene che viene studiato o manipolato in un esperimento. Più specificamente, un gene bersaglio è il gene su cui agisce un fattore di trascrizione attivandone o inibendone (in parte o in tutto) l'azione. È riferita alla modificazione mirata di un segmento di DNA cromosomico (appunto il gene bersaglio) la cui espressione è controllata da un gene regolatore sintetico. I geni bersaglio sono spesso riconosciuti in quanto vicini e collegati sullo stesso cromosoma ad altri geni detti marcatori“ (Treccani).

<sup>11</sup> „Gangli della base: Gruppo di nuclei sottocorticali localizzati alla base di entrambi gli emisferi cerebrali e densamente interconnessi con la corteccia cerebrale, il talamo e il tronco dell'encefalo, ma non con il midollo spinale. I quattro nuclei che compongono i gangli della base sono: (a) lo striato (ulteriormente suddiviso in nucleo caudato, putamen e nucleus accumbens); (b) il globus pallidus (composto di un segmento esterno e uno interno); (c) il nucleo subtalamico; (d) la substantia nigra. Il nucleo striato riceve afferenze principalmente dalla corteccia e dal talamo ed è fittamente collegato al globus pallidus e alla substantia nigra, da cui parte la maggior parte delle efferenze dai nuclei della base alle altre strutture cerebrali. I gangli della base sono coinvolti principalmente nel controllo del movimento. A supporto di questo ruolo, studi autoptici (post mortem) nell'uomo hanno riscontrato alterazioni patologiche nei nuclei della base in diverse malattie neurologiche tra cui il morbo di Parkinson e la corea di Huntington. Al di là della regolazione del movimento, le funzioni dei nuclei della base interessano anche gli aspetti motivazionali, emozionali e attentivi che guidano i movimenti finalizzati“ (Treccani).

(Spiteri et al., 2007). 192 bersagli sono stati identificati nel tessuto polmonare, con una sovrapposizione del 47% e del 37% tra bersagli nel polmone e bersagli nei gangli basali e nella corteccia frontale inferiore. Un altro studio ha cercato i bersagli del FOXP2 in cellule simili a neuroni umani. Questo studio ha identificato 303 bersagli di FOXP2. I risultati delle analisi genetiche ontologiche degli bersagli identificati nei gangli basali e nella corteccia frontale inferiore e dei 100 bersagli più significativi nelle cellule neuronali suggeriscono che i bersagli di FOXP2 hanno vari ruoli nello sviluppo del sistema nervoso e nella traduzione del segnale, incluso il sinaptico trasmissione (Nudel e Newbury, 2013).

15 dei potenziali bersagli di FOXP2<sup>12</sup> identificati in uno studio hanno mostrato alcune prove di associazione con la schizofrenia, una malattia che è stata suggerita per coinvolgere la disfunzione della lingua primaria. I complessi disturbi genetici potrebbero coinvolgere più geni all'interno di percorsi comuni. I bersagli di FOXP2 identificati nello studio sono candidati realistici per una varietà di disturbi dello sviluppo neurologico che coinvolgono le funzioni cognitive superiori come linguaggio, cognizione, emozione e memoria. Inoltre, gli scienziati hanno scoperto bersagli di FOXP2 che possono avere funzioni vitali nell'evoluzione del cervello dei mammiferi. Poiché FOXP2 ha un legame diretto con la parola umana, insieme questi risultati forniscono informazioni sui percorsi di segnalazione che possono essere importanti sia nello sviluppo che nell'evoluzione del linguaggio. I bersagli di FOXP2 che mostrano queste differenze significative tra gli umani e il nostro parente più prossimo, lo scimpanzé, sono particolarmente importanti nello sviluppo delle specializzazioni cognitive umane (Spiteri et al., 2007).

## 5.2. CNTNAP2 - IMPORTANTE GENE PER IL LINGUAGGIO

Un buon esempio di un gene attraverso il quale FOXP2 può influenzare il linguaggio è quello di CNTNAP2 (*contactin associated protein-like 2*). Il gene CNTNAP2 mostra espressione arricchita nelle regioni del cervello che sono importanti per il linguaggio. FOXP2 interagisce con molti geni e sottoregola il gene CNTNAP2. Lo studio

---

<sup>12</sup> 15 dei potenziali bersagli di FOXP2 identificati sono: APOD, CCK, CCK-AR, CCND2, CD5, DISC1, DRD2, GABBR1, MT2A, NOS1, PMX2B, TDO2, TIMELESS, WNT1, e ZNF74 (Spiteri et al., 2007).

condotto da Vernes e dai suoi colleghi mostra che CNTNAP2 è un bersaglio di FOXP2 e che è sotto-regolato da esso. Inoltre, il gene bersaglio è associato a forme comuni di compromissione del linguaggio. Il CNTNAP2 è stato associato al disturbo dello spettro autistico e può anche essere correlato ad un disturbo chiamato deterioramento specifico della lingua (*Specific language impairment* - SLI). È interessante che uno studio di associazione delle competenze linguistiche precoci abbia scoperto che le varianti in CNTNAP2 implicate negli studi su specifici disturbi del linguaggio e autismo erano anche associate alle prime fasi dello sviluppo del linguaggio nei bambini della popolazione generale. Poi, uno studio di sequenziamento dei disturbi dello spettro autistico ha identificato una mutazione missenso<sup>13</sup> potenzialmente deleterio in CNTNAP2 che aveva anche una mutazione *de novo*<sup>14</sup> in FOXP1 (forkhead box P1). Entrambi questi geni si riferiscono a FOXP2 perché CNTNAP2 è regolato da FOXP2 e FOXP1 interagisce con esso. In sintesi, CNTNAP2, un bersaglio di FOXP2, sembra essere coinvolto in diversi disordini dello sviluppo neurologico in cui il linguaggio è compromesso. FOXP2 ha molti bersagli neurali, quindi non sorprende che un'interruzione di FOXP2 possa manifestarsi come un fenotipo molto complesso. Le mutazioni in CNTNAP2 sono state implicate in molti disturbi relativi al linguaggio, tra cui l'epilessia, la regressione del linguaggio e il ritardo mentale, la sindrome di Tourette e l'autismo (Nudele e Newbury, 2013).

---

<sup>13</sup> „Le mutazioni missenso: Sono mutazioni per cui si ha uno scambio di tripletta di basi nella sequenza del DNA. In un certo punto della catena proteica un aminoacido è sostituito da un altro“ (Treccani).

<sup>14</sup> *De novo* (l'espressione latina) significa „che non è stata ereditata, ma è frutto di un evento "nuovo", verificatosi per la prima volta in quel soggetto“ (Borgo, 2008).

## 6. SCOPERTA DEL GENE FOXP2

La storia della scoperta del gene FOXP2 inizia con lo studio di una famiglia britannica multigenerazionale nota come famiglia KE. I diversi membri della famiglia sono affetti dai problemi linguistici specifici. Gli studi sulla famiglia KE sono apparsi nella letteratura scientifica all'inizio degli anni '90. Nel 1990, la ricercatrice e genetista Jane Hurst e i suoi colleghi hanno pubblicato "Una famiglia estesa con un disturbo del linguaggio dominante ed ereditario" sulla rivista *Developmental Medicine and Child Neurology*. Hurst lavorava per Michael Baraitser presso il Dipartimento di Genetica Clinica. Nel loro rapporto hanno scritto del gene che era responsabile di un disturbo linguistico nella famiglia KE. Gli individui affetti avevano difficoltà a produrre, esprimere e comprendere le parole. Dei 30 membri, 16 di loro soffrivano di un disturbo del linguaggio chiamato disprassia verbale dello sviluppo.

I bambini della famiglia KE hanno frequentato Lionel Primary School a Brentford, in Inghilterra. Elizabeth Auger, una insegnante per i bisogni educativi speciali che lavorava lì, ha notato che i bambini non potevano coordinare i movimenti muscolari necessari per parlare. Il loro discorso aveva un vocabolario limitato, lunghe pause e suoni incomprensibili. Auger ha presentato il caso KE al genetista Michael Baraitser, dell'Institute of Child Health a Londra, come potenziale studio per un disturbo del linguaggio ereditario. Circa la metà dei nipoti della famiglia KE ha avuto difficoltà a pronunciare parole, usare i tempi corretti e comprendere frasi complesse. Il loro primo rapporto nel 1990 mostra che 16 membri della famiglia erano affetti da gravi anomalie, sebbene la loro intelligenza era media. Hanno scoperto che il loro disturbo è stato ereditato geneticamente (autosomica dominante)<sup>15</sup>, da un gene mutato, grazie ai sintomi comuni del disturbo della famiglia. Vuol dire, un individuo ha bisogno solo di una copia del gene per mostrare gli effetti di quel gene. Quando un genitore porta una singola copia del gene dominante, circa la metà dei figli erediterà il gene dei genitori e quindi avrà la condizione (Fowler, 2017).

---

<sup>15</sup> „Dominante/recessivo: (modello di ereditarietà) Se una copia disfunzionale di un gene è sufficiente a causare il disturbo, dove è presente un'altra copia funzionale, allora si dice che il modello di ereditarietà del particolare disturbo è dominante. Altrimenti si dice che il modello di ereditarietà del disturbo è recessivo“ (Nudel e Newbury, 2013).

In seguito, tutti i bambini KE, avevano la difficoltà con i movimenti combinati, in particolare i movimenti di lingua e bocca necessari per le parole complesse. In particolare, hanno difficoltà con le consonanti e le omettono. Poi, i bambini KE hanno anche i problemi nell'elaborare il significato di parole e frasi. Molti dei bambini hanno anche difficoltà a comprendere frasi e assegnare significato a oggetti e frasi (usavano parole approssimative per oggetti, come "cielo" invece di "stella"). Poi, alcuni bambini hanno prodotto il suono "bu" al posto della parola "blu". I bambini non potevano costruire frasi grammaticalmente corrette e non potevano usare il linguaggio dei segni per esprimersi perché linguaggio dei segni richiede l'uso di gesti coordinati per comunicare (Fowler, 2017). Le indagini condotte sulla famiglia KE indicano che il disturbo dei membri affetti include l'elaborazione e l'espressione compromesse di altre aree grammaticali, un'articolazione difettosa dei suoni del linguaggio e una grave extralinguistica disprassia orofacciale. Il gene responsabile influiva sui processi cognitivi necessari per sviluppare e utilizzare il linguaggio normalmente.

| Test (ref.)                                                                         | Maximum score | Score        |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------|
|                                                                                     |               | Affected     | Unaffected   |
| Reception of grammar (16)                                                           | 80            | 71.10 ± 4.82 | 76.57 ± 3.74 |
| Tense production*                                                                   | 40            | 19.91 ± 5.24 | 37.43 ± 3.55 |
| Production of morphological markers<br>[includes derivations and inflections]† (17) |               |              |              |
| Words                                                                               | 20            | 14.17 ± 2.86 | 19.29 ± 0.76 |
| Nonwords                                                                            | 20            | 6.83 ± 2.76  | 16.00 ± 1.63 |
| Judgements of morphological markers‡ (17)                                           |               |              |              |
| Words§                                                                              | 24            | 14.20 ± 5.15 | 20.86 ± 2.19 |
| Nonwords                                                                            | 24            | 9.22 ± 3.67  | 14.14 ± 5.01 |

5. Immagine: I punteggi dei membri della famiglia KE nei test di grammatica (Esempi: **Usò dei tempi:** Passato: "Every day I wash my clothes; yesterday I [washed] my clothes." Presente: "Yesterday I washed my clothes; every day I [wash] my clothes." This test was designed by K E. Patterson (personal communication). / **Produzione di marcatori morfologici:** Parole: "This creature is smaller than this one, but this creature must be the [smallest]." Nonparole: "This creature is ponner than this one, but this one must be the [ponnest]." / **Giudizio di marcatori morfologici:** Parole: "Planes are faster than trains, or planes are fastest than trains." Nonparole: "Planes are donker than trains, or planes are donkest than trains (Vargha-Khadem et al., 1995).



## 7. LA DISCUSSIONE SULL'ESISTENZA DEI "GENI GRAMMATICALI"

Sono state proposte varie teorie sulla natura del disturbo. I primi rapporti di Hurst del 1990 hanno determinato che i membri della famiglia colpiti soffrivano di disprassia verbale dello sviluppo, mentre la linguista Myrna Gopnik, una professoressa di linguistica presso la McGill University di Montreal, Canada e collaboratori hanno proposto che il disturbo ha comportato un deterioramento della competenza grammaticale dei membri della famiglia nella sua componente morfologica (Nudel e Newbury, 2013). Hurst ha descritto una forma grave di aprassia verbale dello sviluppo e riassumeva la compromissione principale come effetto sull'organizzazione e il coordinamento dei movimenti ad alta velocità necessari per produrre un linguaggio intelligibile (Watkins, 1999).

M. Gopnik aveva scritto un breve articolo in cui affermava che il gene responsabile del disturbo della famiglia KE influiva sulla loro abilità grammaticali, non sulla loro capacità di costruire movimenti facciali. Ha inoltre notato la difficoltà dei bambini con le regole grammaticali convenzionali. Sosteneva che i bambini, quindi, non potevano costruire regole grammaticali e invece dovevano imparare ogni parola come un singolo oggetto (Fowler, 2017). I rapporti successivi di Gopnik e i colleghi nel 1991, sono stati concentrati sui deficit linguistici dei membri della famiglia colpiti, in particolare il loro deficit nell'uso di regole morfosintattiche flessionali. Vale a dire un'impossibilità selettiva di generare regole sintattiche come quelle relative al tempo verbale, al numero e al genere (ad esempio, aggiungevano un "-ed" o per indicare un plurale, invece un "-s"). La selettività segnalata della compromissione ha portato questi autori e altri a concludere che la famiglia KE ha un disturbo specifico della grammatica ereditaria. Questo deficit è stato descritto come selettivo e ha portato a ipotizzare che la famiglia KE fornisca prove dell'esistenza di geni grammaticali (Watkins, 1999).

Tuttavia, i primi e successivi rapporti della famiglia KE (quei di Hurst del 1990 e di Vargha-Khadem del 1995) hanno indicato che il disturbo non è selettivo alla morfosintassi flessiva, ma piuttosto influenza l'elaborazione e l'espressione della fonologia e della sintassi, ma anche nella prassi orale non linguistica; cioè, la coordinazione e l'esecuzione di movimenti del viso e della bocca che non sono

collegati alla parola, come leccare le labbra. Inoltre, i membri della famiglia colpiti hanno percentuali di intelligenza non verbale significativamente inferiori rispetto ai membri della famiglia non colpiti. Tutti gli studi concordano sul fatto che i membri della famiglia colpita siano danneggiati nei test della morfosintassi, ma la relazione tra questa alterazione e il deficit in altri domini cognitivi e della lingua non è chiara (Watkins, 1999). In sintesi, il disturbo ereditario non influenza esclusivamente la morfosintassi, ma influenza generalmente le funzioni prassiche intellettuali, linguistiche e orofacciali. Le prove della famiglia KE non forniscono quindi alcun supporto per l'esistenza proposta di geni specifici della grammatica (Vargha-Khadem et al., 1995). Steven Pinker, il linguista presso l'Università di Harvard a Boston, ha sostenuto le teorie sulla esistenza dei geni grammaticali di Gopnik nel suo libro *The Language Instinct* del 1994. In seguito, i ricercatori di varie istituzioni in Inghilterra, tra cui l'Università di Oxford, in Inghilterra, hanno contestato le affermazioni di Gopnik in brevi commenti. Secondo loro la teoria grammaticale di Gopnik non rendeva conto delle altre menomazioni dei bambini KE, ed era quindi una descrizione incompleta del loro disturbo. Il disaccordo sull'impatto del gene è continuato fino al 2001, quando i genetisti Simon Fisher e Cecilia Lai dell'Università di Oxford hanno scoperto il gene specifico (Fowler, 2017). Fisher e Lai hanno stabilito che una mutazione nel gene FOXP2 era responsabile del disturbo della famiglia KE e che la mutazione interessava l'acquisizione del linguaggio, non l'acquisizione grammaticale, concludendo così il decennio discussione. Fisher e collaboratori (1998) hanno condotto una ricerca sull'uso genomico del collegamento nella famiglia KE e hanno identificato un locus sul cromosoma 7 che con il linguaggio e il disturbo del linguaggio, confermando l'ereditarietà autosomica dominante. Questo locus, designato SPCH1 (per speech and language disorder 1), è stato localizzato a un intervallo di 5,6-cM su 7q31. Hanno fornito così un importante passo verso la sua identificazione. L'isolamento di SPCH1 può offrire la prima visione della genetica molecolare del processo di sviluppo che culmina nel linguaggio (Fisher et al., 1998).

In breve, le indagini sulla famiglia KE indicano che il disturbo ereditario ha un ampio fenotipo<sup>16</sup> che include un danno articolatorio e difetti nelle generali funzioni

---

<sup>16</sup> Il fenotipo, in genetica, significa „il complesso delle caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo, prodotto dall'interazione dei geni tra loro e con l'ambiente“ (Treccani).

intellettuali, linguistiche e orofacciali. Sebbene le prove fornite da questa famiglia non forniscano alcun supporto all'esistenza di "geni grammaticali", le loro difficoltà linguistiche costituiranno una parte importante del loro fenotipo (Vargha-Khadem et al., 1995). Le scoperte hanno portato a successive indagini su come avviene l'acquisizione del linguaggio durante lo sviluppo umano. Poi, le indagini sugli animali hanno confermato che l'acquisizione del linguaggio umano differisce dalla vocalizzazione e dall'apprendimento vocale in altri animali. L'attribuzione di disturbi del linguaggio a particolari geni ha portato i ricercatori a ricercare l'individuazione genetica dei disturbi nel linguaggio dello sviluppo e potenziali terapie geniche per tali disturbi (Fowler, 2017).

## 8. LE CARATTERISTICHE DELLA DISPRASSIA VERBALE NELLA FAMIGLIA KE

Grazie agli studi sulla famiglia KE, gli scienziati hanno scoperto che il disturbo articolatorio e la disprassia orofacciale sono probabilmente correlati almeno in parte all'attivazione anomala del motore sinistro, del motore supplementare e delle aree premotorie. L'inattivazione nella corteccia motoria influisce sulla rappresentazione del viso e della bocca. Si tratta di una regione che si è attivata quando i soggetti ripetevano le parole. Dieci membri affetti e sette membri della famiglia KE non affetti sono stati successivamente testati utilizzando la risonanza magnetica per cercare di trovare eventuali differenze strutturali nel loro cervello che potrebbero spiegare le anomalie funzionali nei membri interessati che sono stati testati utilizzando PET. La caratteristica più sorprendente del disturbo è una menomazione nell'articolazione sequenziale, cioè una grave disprassia verbale. La corteccia premotoria e l'area di Broca fanno parte del sistema distribuito che viene attivato quando i soggetti non colpiti sono tenuti a generare parole fluenti (Vargha-Khadem et al., 1998). Le regioni ipoattive includevano l'area motoria supplementare sinistra (*supplementary motor area - SMA*) e la corteccia cingolata<sup>17</sup> sinistra. Queste regioni sono state attivate rispetto ai livelli di riferimento nei controlli ma non nei due membri della famiglia KE colpiti. Anche la regione del viso e della bocca sensomotoria sinistra era meno attiva nei membri della famiglia KE colpita rispetto ai controlli, ma era ancora attiva rispetto ai livelli basali. Le aree che erano iperattive nei due membri della famiglia KE colpiti includevano la testa e la coda del nucleo caudato sinistro, la corteccia premotoria sinistra con un'estensione ventrale nell'area di Broca e un'area prefrontale ventrale sinistra. I membri affetti avevano meno materia grigia nella corteccia cingolata, nella zona di Broca e nel nucleo caudato. Ulteriori esami hanno dimostrato che i membri della famiglia colpita avevano volumi

---

<sup>17</sup> „La corteccia cingolata è una parte del cervello situata nell'aspetto mediale della corteccia cerebrale e comprende l'intero giro del cingolo. La corteccia cingolata è fortemente interconnessa con le aree del cervello che elaborano informazioni sensoriali, motorie e motivazionali, quindi controlla più direttamente il comportamento. È parte integrante del sistema limbico, che è coinvolto nella formazione e nell'elaborazione delle emozioni, nell'apprendimento e nella memoria a lungo termine. La combinazione di queste funzioni rende il giro del cingolo altamente influente nel collegare gli esiti comportamentali alla motivazione (ad esempio, una certa azione ha indotto una risposta emotiva positiva, che si traduce in apprendimento). Serve un ruolo di supervisione nella modifica adattativa del comportamento in corso sulla base dell'esperienza precedente“ (Hayden e Platt, 2009).

di caudato significativamente più bassi di sinistra e di destra rispetto ai familiari non affetti. Un successivo studio funzionale ha rilevato che principalmente due regioni cerebrali hanno mostrato una significativa ipoattivazione durante la generazione di verbi silenziosi, generazione di verbi pronunciati e ripetizioni di parole, nei membri della famiglia KE colpiti: l'area di Broca e il putamen (Nudel e Newbury, 2013).

Il linguaggio dei membri colpiti è spesso reso in gran parte incomprensibile per l'ascoltatore ingenuo. Questo disturbo articolatorio è probabilmente in conseguenza di una disprassia orofacciale. Disprassia orofacciale si riflette in una relativa immobilità della parte inferiore della faccia e della bocca dei membri affetti, in particolare del labbro superiore e influisce anche sui movimenti non verbali. Poi, il disturbo non è limitato ai movimenti e articolazione orofacciale, ma si estende anche alla capacità del linguaggio sia espressivo sia recettivo. Quindi, i membri della famiglia colpita mostrano deficit nell'intelligenza verbale e nell'intelligenza non verbale. I quozienti di intelligenza su larga scala della maggior parte degli individui colpiti (7 su 13 testati) scendano al di sotto dell'intervallo medio basso (80-89), con due punteggi in più di 81. Al contrario, nessuno dei membri non colpiti testati aveva un quoziente di intelligenza in scala reale al di sotto dell'intervallo medio basso. Tuttavia, le disprassie evolutive verbali ed orofacciali sono i sintomi più importanti e suggeriscono che la neuropatologia responsabile bilaterale si trovi in uno o più componenti del sistema motorio. Le interazioni funzionali tra le strutture dei circuiti dei gangli della base sono estremamente complesse. Tuttavia, i risultati di imaging confermano la presenza di patologia bilaterale in almeno uno componente del sistema motorio. Pertanto, la riduzione bilaterale del volume del nucleo caudato<sup>18</sup> è rimasta nella maturità in gran parte invariata nonostante un'origine nello sviluppo iniziale. Quindi, questa stessa anomalia cerebrale potrebbe anche spiegare la loro disprassia verbale. In conclusione, questi dati strutturali di imaging cerebrale indicano che la mutazione ha provocato uno sviluppo anormale di diverse aree del

---

<sup>18</sup> Nucleo caudato o nucleo della base: „nucleo della base del cervello, elemento costitutivo del corpo striato (in latino corpus striatum)“. Corpo striato – „Formazione di sostanza grigia situata alla base di ciascuno dei due emisferi cerebrali, lateralmente al talamo; fa parte del sistema extrapiramidale e partecipa al controllo del movimento. Il corpo striato è suddiviso in nucleo caudato, putamen e nucleo pallido; i primi due nuclei sono anche detti neostriato, perché filogeneticamente più recenti. Lesioni del corpo striato determinano una sindrome detta del corpo striato o del nucleo striato, caratterizzata da ipercinesie, tremori ed eventualmente anche disturbi visivi, per la compromissione di fibre che vanno dal corpo striato ai lobi occipitali“ (Treccani).

cervello, inclusa la riduzione del volume del nucleo caudato. Questi risultati aprono la strada verso la definizione di correlazioni cervello. Vale a dire, comportamento dei disturbi del linguaggio ereditati, offrendo così un potente approccio per scoprire le basi neurali del normale sviluppo del linguaggio (Vargha-Khadem et al., 1998).

## 9. I METODI DELLA RICERCA DI FAMIGLIA KE

Gli affetti membri della famiglia KE erano individualmente danneggiati in test: ripetizioni di parole e non-parole (quelle che in realtà non ha alcun significato nel lessico) e movimenti orofacciali simultanei e sequenziali. I ricercatori hanno inoltre valutato le differenze tra alcuni membri della famiglia KE affetti e alcuni membri della famiglia non affetti utilizzando due tecniche di imaging cerebrale: tomografia a emissione di positroni (*Positron-emission tomography* - PET) e risonanza magnetica (*Magnetic resonance imaging* - MRI).<sup>19</sup>

I membri della famiglia KE affetti e non affetti dovevano ripetere ogni parola o non-parola immediatamente dopo che era stata pronunciata. Si tratta di 40 parole di lunghezza variabile da due a cinque sillabe e 40 non parole di lunghezza variabile da una a quattro sillabe venivano lette ai soggetti una alla volta. Il punteggio massimo per ciascun test era 40. Le risposte dei soggetti sono state registrate su audiocassetta e valutate come corrette o errate. Poi, i ricercatori hanno fatto un esperimento attraverso i movimenti orofacciali simultanei e sequenziali dei soggetti. I soggetti erano seduti di fronte allo sperimentatore, e dovevano eseguire due tipi di movimenti in risposta alle istruzioni verbali dello sperimentatore. Un tipo richiedeva 3 movimenti simultanei ad esempio, "apri la bocca, sporge la lingua e fai un suono 'ah'." Un secondo tipo richiesto tre movimenti sequenziali (uno dopo l'altro); ad esempio, "apri bene la bocca, poi avvicina le labbra strettamente, quindi emetti un suono 'ah'". I movimenti di ciascun soggetto sono stati registrati su video per analisi successive e punteggio (Vargha-Khadem et al., 1998).

È interessante notare che anche la ripetizione di non-parole è un buon indicatore fenotipico per il deterioramento specifico della lingua. Tuttavia, dati gli aspetti non linguistici del fenotipo della famiglia KE, ai membri della famiglia KE colpiti non è stata diagnosticata una menomazione specifica del linguaggio. La menomazione del linguaggio specifico (SLI) viene diagnosticata quando un bambino ha problemi maggiori nell'acquisizione del linguaggio, nonostante mostri uno sviluppo normale in

---

<sup>19</sup> „MRI: Una tecnica di imaging che utilizza la risonanza magnetica nucleare (assorbimento ed emissione di radiazioni elettromagnetiche da parte di nuclei interessati da un campo magnetico) per l'immagine dei nuclei all'interno del corpo del soggetto. PET: Una tecnica di imaging che utilizza la radiazione emessa da un tracciante radioattivo introdotta nel soggetto vivente per produrre un'immagine tridimensionale“ (Nudel e Newbury, 2013).

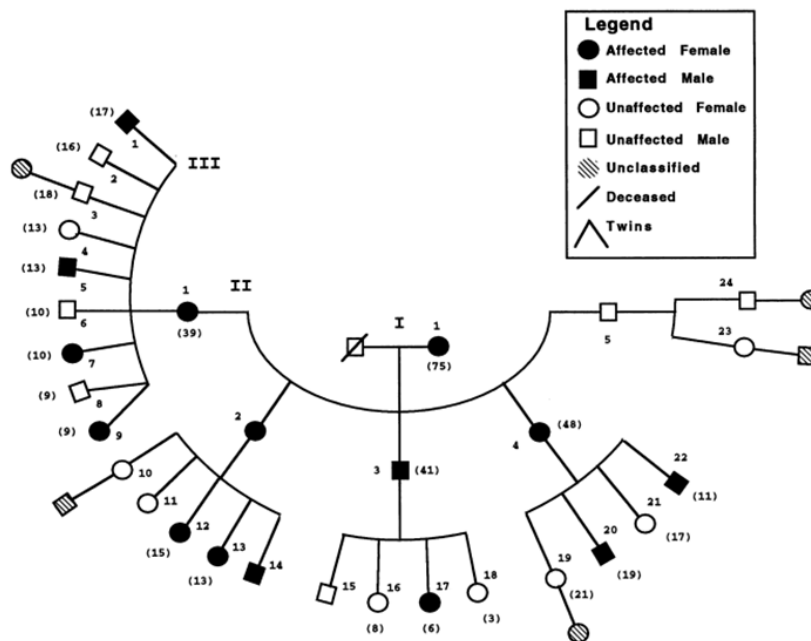
tutte le altre aree. La SLI ha una forte componente genetica. In contrasto con il linguaggio e il disturbo della lingua nella famiglia KE, che è monogenico, si pensa che la SLI sia un disturbo complesso, cioè un disturbo che coinvolge diversi geni e ha un modello di ereditarietà complesso (Nudel e Newbury, 2013).

Usando la tomografia ad emissione di positroni (PET), i soggetti hanno ascoltato tramite cuffie le parole reali o le parole invertite ad una velocità di 40 stimoli / min, durante le scansioni. I soggetti dovevano ripetere ad alta voce le parole reali e pronunciare una parola specifica ripetutamente quando vengono presentate parole invertite. Ogni soggetto ha ricevuto 6 scansioni in ciascuna delle due condizioni che richiedono elaborazione acustica e output motorio. Ma ripetizione delle parole ascoltate richiede, anche, analisi fonologiche e riformulazione dei suoni, cioè articolazione corretta. Per verificare la presenza di anomalie cerebrali funzionali, i ricercatori hanno confrontato i modelli di attivazione cerebrale con PET in 2 membri della famiglia e 4 soggetti di controllo normali. Due membri della famiglia colpiti hanno pronunciato tutte le parole che sono state presentate, ma la loro articolazione non fosse chiara come quella dei soggetti di controllo. Il confronto di queste due condizioni rivela le aree principali del discorso e della lingua che sono attivate dell'emisfero sinistro (Vargha-Khadem et al., 1998).

L'immagine (3.) mostra l'albero genealogico familiare, con membri affetti e non affetti classificati sulla base della presenza o dell'assenza di un danno articolatorio, meglio caratterizzato come una disprassia del linguaggio. Ventuno membri della famiglia KE (colpiti, n = 13, inalterati, n = 8) sono stati valutati su test di produzione e comprensione del linguaggio, tra cui grammatica, fonologia, lettura e scrittura. (Un altro membro non affetto, III-18, è stato valutato all'età di 3 solo su test di screening clinico della funzione del discorso e della lingua.) I 13 membri affetti avevano un'età media al test di 24,4 anni (range 6-75), mentre gli 8 quelli non affetti avevano un'età media di 14,1 anni (range 8-21). Ad eccezione dell'individuo 11-2. È chiaro che il deterioramento cognitivo dei membri della famiglia colpita non è limitato alla morfosintassi. Si estende al dominio verbale in generale, incluso il dominio non verbale. Vuol dire, i membri colpiti della famiglia KE soffrono di gravi difficoltà extralinguistiche. Negli ultimi anni si sono accumulate prove a supporto delle basi genetiche dei disturbi del discorso e della lingua. Tuttavia, le difficoltà ereditarie nel



linguaggio di una tale gravità come questa della famiglia intergenerazionale KE, sono estremamente rare (Vargha-Khadem et al., 1995).



6. Immagine: Albero genealogico di famiglia che mostra la classificazione provvisoria dei membri interessati e non affetti. I numeri romani indicano la generazione, mentre i numeri arabi al di fuori delle parentesi indicano il numero di pedigree del membro all'interno di una generazione. (I numeri tra parentesi indicano l'età dei test per i membri che hanno partecipato a questo studio.) I membri di quarta generazione sono neonati e quindi non sono ancora stati classificati (Vargha-Khadem et al., 1995).

## 10. ALTRI CASI DELLA DISPRASSIA VERBALE

In uno studio successivo, il soggetto CS, un ragazzo di 5,5 anni aveva disabilità linguistiche e disprassia verbale, rendendo così il suo fenotipo molto simile a quello dei familiari affetti da KE. Ha una traslocazione reciproca equilibrata *de novo* che è stata identificata prima della sua nascita. Il sito di rottura del cromosoma 7 era situato all'interno della regione SPCH1. Nel 2001, i ricercatori hanno identificato in CS che la mutazione si trova nel mezzo di un gene che codifica le proteine. L'esame alla nascita non ha mostrato anomalie, ma all'età di 2 anni ha mostrato un ritardo della parola e lieve ritardo motorio. All'età di 3 anni 6 mesi, sebbene le sue abilità non verbali fossero nel range normale, c'era una menomazione nella comprensione e nell'espressione della parola. Quindi è stata fatta una diagnosi di disprassia verbale. Sua madre riferisce che nessuno della loro famiglia ha problemi del linguaggio e che CS non è mai stato capace di ridere spontaneamente o starnutire. CS così ha fornito altre prove per il coinvolgimento di questa regione nei disturbi del linguaggio (Lai et al., 2000).

Ulteriore selezione del gene ha identificato diversi casi addizionali di interruzione di FOXP2 (tra cui diverse mutazioni puntiformi e riarrangiamenti cromosomici) fornendo la prova che il danno a una copia di questo gene è sufficiente a far deragliare lo sviluppo del discorso e del linguaggio. La disprassia verbale dello sviluppo è spesso presente nei bambini con una copia disfunzionale del gene FOXP2, ma non tutti i casi di disprassia verbale dello sviluppo sono il risultato di tali interruzioni in FOXP2. Ci sono altri casi della disprassia verbale a causa della delezione e la perdita di FOXP2. Ad esempio, una delezione sul cromosoma (7q31-q32) che comprendeva FOXP2 è stato segnalato per un bambino con i disturbi oromotori (difficoltà a controllare la bocca, le labbra, la lingua e chiudere la bocca) e disprassia verbale e ritardo dello sviluppo. Poi, ci sono i casi della perdita di FOXP2 paterno in bambini con disprassia verbale dello sviluppo e della perdita di FOXP2 materna con conseguente disprassia verbale (Nudel e Newbury, 2013).

## 11. SIGNIFICATO CLINICO

I ricercatori hanno mostrato che esistono diverse anomalie legate a FOXP2 tra cui disprassia verbale dello sviluppo (DVD). DVD è la mutazione più comune legata alla menomazione del linguaggio causata da una traslocazione nella regione 7q31.2. Una mutazione missenso che causa una sostituzione dell'arginina-istidina (R553H) nel dominio di legame al DNA è considerata l'anomalia del KE. La mutazione della famiglia KE distrugge le proprietà di legame al DNA di questo dominio, rendendo così FOXP2 disfunzionale. A causa di mutazione nel gene FOXP2 gli individui colpiti non sono in grado di eseguire correttamente i movimenti coordinati necessari per la parola. L'analisi del risonanza magnetica (fMRI) di questi individui mostrava l'inattivazione dell'area di Broca e il putamen, centri cerebrali ritenuti coinvolti in compiti linguistici e proprio per questo motivo, FOXP2 è stato soprannominato il "gene del linguaggio".

Si stima che i disturbi dello sviluppo del linguaggio si verifichino in circa il 7% dei bambini che non hanno alcuna perdita dell'udito, intelligenza o stimolazione socio-emotiva. In almeno alcuni di questi bambini sono stati implicati fattori genetici. La prevalenza totale dell'aprassia infantile del linguaggio è stimata tra 1 e 2 su 1.000 persone, ma non è noto quanti di questi casi rappresentino disturbi del discorso e del linguaggio correlati a FOXP2. I bambini affetti da aprassia del linguaggio tipicamente dicono le loro prime parole più tardi degli altri bambini. Il loro discorso è spesso difficile da capire. Anche alcuni individui affetti non possono tossire, starnutire o schiarirsi la gola (Department of Health & Human Services 2018). Nei disturbi dello sviluppo in cui le funzioni del discorso e del linguaggio sono selettivamente e permanentemente compromesse, deve essere sospettata la patologia bilaterale di uno o più componenti del sistema nervoso responsabile. Le prove raccolte indicano che non solo la patologia frontale ma anche neocorticale a causa delle malattie neurodegenerative, come il Parkinson e l'Huntington, può portare a gravi disturbi articolatori e del linguaggio. Questi dati suggeriscono che lo sviluppo dei meccanismi neurali che mediano l'acquisizione di una buona coordinazione oromotoria (vocale e ma anche non vocale) e di linguaggio sono interdipendenti. La stessa rete neurale in via di sviluppo che controlla la coordinazione oromotoria e il linguaggio espressivo può anche essere un prerequisito per l'emergere del

"linguaggio interiore" e lo sviluppo di processi mentali di ordine superiore, come ad esempio, la capacità di confrontare, classificare, ipotizzare, criticare, codificare, interpretare, risolvere problemi ecc. I molteplici difetti comportamentali dei membri della famiglia colpita potrebbero essere attribuiti all'anormalità di una singola rete neurale di base alla produzione del linguaggio, con questa anomalia risultante dalla delezione o interruzione di un singolo gene al 7q31 (Vargha-Khadem et al., 1998).

Ulteriori caratteristiche che sono talvolta associate a disturbi del discorso e del linguaggio correlati a FOXP2, tra cui lo sviluppo motorio ritardato e disturbi dello spettro autistico, sono probabilmente il risultato di cambiamenti degli altri geni sul cromosoma 7. Ad esempio, negli individui affetti da una delezione nel cromosoma 7, una perdita di FOXP2 si pensa che interrompa lo sviluppo del discorso e del linguaggio, mentre la perdita dei geni vicini rappresenta altri segni e sintomi. Le persone con UPD materno (La disomia uniparentale – UPD; persona riceve due copie di un cromosoma, o di una parte di un cromosoma, da un genitore –madre ) per il cromosoma 7 hanno il disturbo del discorso e del linguaggio FOXP2 come parte di una condizione chiamata sindrome di Russell-Silver. Non si sa l'incidenza esatta della sindrome di Russell-Silver, ma le stime mondiali vanno da 1 su 30.000 a 1 su 100.000 persone. Oltre ai problemi linguistici e vocali, questi individui hanno una crescita lenta, caratteristiche facciali distintive, sviluppo ritardato e difficoltà di apprendimento (Department of Health & Human Services, 2018).

Ci sono alcune prove che le alterazioni linguistiche associate a una mutazione del gene FOXP2 non sono il risultato di un deficit nel controllo motorio, ma si estendono oltre il sistema motorio. Questo fatto non è sorprendentemente, poiché FOXP2 è noto per influenzare lo sviluppo anche in altre parti del corpo. Oltre agli studi condotti su soggetti con alterazione del linguaggio e / o abilità linguistiche. Alcune varianti genetiche in FOXP2 hanno mostrato un'associazione con alcune abilità linguistiche e di lettura e attività motorie sequenziali in un gruppo di dislessia. Le menomazioni comprendono anche la difficoltà di comprensione (Nudel e Newbury, 2013). Uno studio condotto da Wilcke e collaboratori, del 2012, ha dimostrato che il gene FOXP2 può essere associato a dislessia congenita. Grazie a Tiffin-Richards e collaboratori (2004) si è scoperto che la difficoltà con i movimenti sequenziali delle dita è un altro tipo di deficit che può caratterizzare i disturbi della lettura (Vicario, 2013).

Inoltre, i pazienti con mutazioni FOXP2 hanno dimostrato anomalie dello sviluppo dei gangli della base (BG) e della corteccia frontale inferiore (IFC). L'espressione di FOXP2 si sovrappone al giro frontale inferiore (regione di Broca), ma si estende anche in senso ampio per suggerire un ruolo nella complessa integrazione motoria sensoriale con l'apprendimento vocale uditivo, così come la funzione del sistema dei neuroni specchio<sup>20</sup>, che è altamente evoluta nei primati e interrotta nell'autismo (Spiteri et al., 2007).

---

<sup>20</sup> Neuróni specchio – „Classe di cellule nervose presenti, insieme ai neuroni canonici, nella corteccia premotoria ventrale. Essi si attivano sia quando viene eseguito uno specifico atto motorio, sia quando si osserva un altro individuo eseguire un atto motorio identico o simile. Grazie ai neuroni specchio le azioni eseguite dagli altri, captate dai sistemi sensoriali, sono automaticamente trasferite al sistema motorio dell'osservatore, permettendogli così di avere una copia motoria del comportamento osservato, quasi fosse lui stesso a eseguirlo; essi agiscono quindi trasformando l'azione da un formato sensoriale a uno motorio“ (Treccani).

## 12. ESPRESSIONE FOXP2 IN ALTRE SPECIE CHE COMUNICANO VOCALMENTE

Tutte le specie animali comunicano tra loro in un modo speciale, ma gli umani hanno una capacità unica di creare e comprendere la lingua. FOXP2 non si trova solo negli esseri umani; ma si trova, anche, in altri vertebrati e la proteina FOXP2 è conservata in diverse specie. È quindi possibile studiare la funzione del gene in altre specie che comunicano vocalmente come gli umani. Si deve menzionare che i geni FOXP2 umani e di topo differiscono in tre aminoacidi, mentre degli umani e degli scimpanzé differiscono in due di questi tre aminoacidi. Queste due sostituzioni aminoacidiche si trovano entrambe nell'esone 7 di FOXP2. È interessante che queste due sostituzioni di aminoacidi non siano state trovate nelle balene, che sono anche mammiferi per l'apprendimento vocale. Gli scienziati volevano esaminare se eventuali cambiamenti in FOXP2 potrebbero essere trovati in specie animali con forme più complesse di comunicazione vocale, vuol dire quelle in cui è coinvolto l'apprendimento rispetto alle specie con forme più semplici di comunicazione vocale (Nudel e Newbury, 2013).

Webb e i suoi colleghi hanno confrontato la sequenza dell'esone 7 nel gene FOXP2 degli uccelli in cui è coinvolto l'apprendimento delle canzoni con quei in cui non è coinvolto l'apprendimento. E non hanno trovato alcuna differenza nella sequenza amminoacidica codificata dall'esone 7 di FOXP2 tra gli uccelli di apprendimento delle canzoni e gli uccelli non imparanti alla canzone, e la sequenza non differiva da quella del topo. È stato esaminato se altri mammiferi di apprendimento vocale, come balene e delfini, condividessero una qualsiasi delle sostituzioni di aminoacidi che si pensava fosse specifico per l'uomo e hanno trovato che la sequenza di aminoacidi delfino dell'esone 7 non conteneva le due sostituzioni aminoacidiche precedentemente riscontrate nell'uomo, analogamente al caso delle balene. Tuttavia, è stato trovato che le balene e i delfini condividevano tre sostituzioni di aminoacidi, in contrasto con l'ippopotamo (loro parente più prossimo), che aveva una sequenza amminoacidica identica a quella del topo (Nudel e Newbury, 2013).

Poi, hanno trovato che FOXP2 potrebbe avere un ruolo importante nello sviluppo dei sistemi di ecolocalizzazione, ad esempio ecolocazione dei pipistrelli. Gli ecolocisti emettono richiami verso l'ambiente e ascoltano gli echi di quelle chiamate che ritornano da vari oggetti vicino a loro. Usano questi echi per localizzare e identificare gli oggetti. Uno studio che ha confrontato la funzione regolatrice del FOXP2 umano e dello scimpanzé FOXP2 nelle cellule neuronali umane ha individuato 116 geni significativamente regolati in modo differenziale da FOXP2. Gli autori suggeriscono che alcuni di questi target differenziali umani specifici possono essere importanti nelle funzioni cognitive superiori (Nudel e Newbury, 2013).

Diversi studi hanno studiato i modelli di espressione di FOXP2 nel tessuto neurale in una varietà di specie. Lai e collaboratori hanno confrontato i modelli di espressione di FOXP2 nei cervelli umani e di topo in via di sviluppo. I loro risultati indicavano un'alta conservazione dei pattern di espressione all'esordio nel cervello di entrambe le specie. Lo studio dell'espressione embrionale umana era limitato alla gestazione precoce. Anche se lo sviluppo del cervello progrediva, entrambi i modelli di espressione continuavano a somigliare l'uno all'altro. Poi, i livelli di espressione di FOXP2 in Area X, una regione del cervello coinvolta nell'acquisizione e nell'apprendimento di canzoni in uccelli canori che fa parte del nodo dei gangli basali, aumentavano nei giovani fringuelli zebra e nei canarini adulti quando i primi imparavano a imitare la canzone e quando il quest'ultimo ha rimodellato le loro canzoni (Nudel e Newbury, 2013).

Haesler e collaboratori hanno scoperto che i livelli di espressione di FOXP2 in Area X aumentavano durante l'apprendimento delle canzoni. Nel loro studio successivo, hanno ridotto i livelli di FOXP2 nell'area X nei fringuelli zebra maschi. Così hanno scoperto che i fringuelli zebra che avevano ridotto i loro livelli di FOXP2 esibivano scarse abilità di imitazione delle canzoni, quindi non erano in grado di imitare accuratamente le canzoni da un tutore maschio adulto. Le loro abilità comprendevano imitazioni imprecise e incomplete della canzone. Un altro studio ha esaminato la regolazione del FOXP2 nell'area X dei fringuelli zebra adulti durante il canto diretto e indiretto. Il canto "diretto" si riferisce quando i maschi cantano durante le interazioni sociali, ad esempio quando un maschio sta cantando a una femmina per un corteggiarla. Mentre, il canto "indiretto" si riferisce quando, i maschi sono soli o non cantano verso un conspecifico. Questo studio si è concentrato sulla

regolazione di FOXP2 nell'area X durante la produzione di canzoni dei fringuelli zebra adulti e non sull'apprendimento di canzoni. Quando gli uccelli - fringuelli zebra adulti cantavano la canzone indiretta, c'era una diminuzione dell'espressione di FOXP2 in Area X, cioè in una regione del cervello associata all'apprendimento di una canzone nei giovani fringillidi zebra. I livelli di FOXP2 rimanevano stabili negli uccelli che cantavano canzoni dirette. Ci sono molti studi che hanno studiato l'espressione di FOXP2 attraverso varie specie. Tra cui uno studio del cervello di ratto, che ha trovato alti livelli di espressione nello striato dei gangli della base durante lo sviluppo del cervello. Poi, uno studio del cervello della scimmia, che ha trovato un modello di espressione FOXP2 nel nucleo del caudato e putamene lo sviluppo cerebrale corteccia. E alla fine uno studio dell'espressione di FOXP2 in quattro specie di topi, che hanno anche trovato un pattern di espressione FOXP2 alto nel nucleo caudato e putamen. L'alto grado di conservazione nei modelli di espressione nel tessuto neurale e nella sequenza di amminoacidi di FOXP2 in varie specie suggerisce che FOXP2 possa avere un ruolo più generale nello sviluppo del sistema nervoso (Nudel e Newbury, 2013).



### 13. LE RICERCHE SUI TOPI

In uno studio da Shu e collaboratori (2005), una o due copie del gene FOXP2 nei topi sono stati interrotti. Così hanno prodotto i topi eterozigoti o topi *knockout* che dimostravano grave compromissione motoria legati a anomalie cerebellari, e alla fine sono morti prematuramente. Entrambi i topi eterozigoti e il *knockout* avevano un numero significativamente ridotto di vocalizzazioni ultrasoniche rispetto ai topi ceppi selvatici. Queste chiamate sono suscitate dai cuccioli ritirati dalle loro madri e hanno importanti ruoli comunicativi nelle interazioni madre-prole. È interessante che un'apparecchiatura per la produzione di queste vocalizzazioni sia normale in entrambi i topi eterozigoti e knockout. In seguito, i deficit cerebrali sono stati trovati anche in tutti i topi che trasportano l'interruzione FOXP2. In un altro studio, Fujita e collaboratori (2008) hanno scoperto i topi che sono stati geneticamente modificati per portare una mutazione nel FOXP2 corrispondente alla mutazione trovata nei membri della famiglia KE colpiti. I topi omozigoti per questa mutazione mostravano gravi anomalie motorie, mentre quegli eterozigoti mostravano moderata insufficienza e vocalizzazione ultrasonica. Poi, la mutazione FOXP2 ha anche impedito il normale sviluppo del cervelletto nei topi omozigoti e la normale maturazione dei dendriti nei neuroni di Purkinje in topi omozigoti ed eterozigoti (Nudel e Newbury, 2013).

Un altro studio sui topi portatori di questa mutazione è condotto da Groszer e collaboratori (2008). Hanno scoperto che questa mutazione causava anomalie cerebellari nei topi omozigoti e deficit nell'apprendimento delle abilità motorie (non abilità motorie grossolane come precedentemente riportato), e plasticità sinaptica striatale anormale in topi eterozigoti, compresa una perdita di depressione sinaptica a lungo termine. I topi omozigoti hanno prodotto un numero significativamente inferiore di vocalizzazioni, cioè di richieste di soccorso rispetto ai topi eterozigoti e ai topi ceppi selvatici (*wild-type*). Uno studio ha esaminato l'apprendimento delle associazioni uditivo-motorie in topi eterozigoti portatori degli stessi due tipi di mutazione: la mutazione missenso riscontrata nei membri della famiglia KE affetti e la mutazione non senso riscontrata in un probando e sua madre. I topi dovevano imparare ad associare un certo suono con un'attività motoria necessaria per superare un ostacolo. I topi portatori della mutazione missenso erano in grado di apprendere a una velocità inferiore rispetto ai topi ceppi selvatici, ma alla fine raggiungevano lo

stesso livello di prestazioni dei topi ceppi selvatici, mentre i topi portatori della mutazione nonsense<sup>21</sup> imparavano anche lentamente (Nudel e Newbury, 2013).

Esistono anche studi sugli animali del FOXP2 umanizzato. Nel 2009 Svante Pääbo, direttore del Max Planck Istituto per l'antropologia evolutiva, e il suo team hanno progettato topi per esprimere la forma umana del gene FOXP2. Le due sostituzioni di aminoacidi che si trovano negli esseri umani ma non negli scimpanzé (T303N e N325S) sono state introdotte nel FOXP2 murino endogeno. Topi portatori di due alleli<sup>22</sup> umanizzati sono stati confrontati con topi portatori di un allele umanizzato interrotto (R553H o R328X) e un allele murino di tipo normale o *wild-type*. Hanno scoperto che l'allele umanizzato influenza principalmente il cervello: una riduzione dei livelli di dopamina in topi FOXP2 umanizzati rispetto ai topi ceppi selvatici ed eterozigoti; alberi dendritici più lunghi (le esili estensioni che i neuroni usano per comunicare tra loro) di neuroni spinosi medi nello striato (una parte del cervello implicata nella formazione dell'abitudine) di topi FOXP2 umanizzati rispetto ai topi ceppi selvatici ed eterozigoti; la depressione sinaptica a lungo termine era più alta nei neuroni mediamente spinosi dei topi FOXP2 umanizzati rispetto a quelli dei topi ceppi selvatici.; frequenze alterate di vocalizzazioni ultrasoniche in topi FOXP2 umanizzati rispetto ai topi ceppi selvatici. È probabile che le due sostituzioni amminoacidiche in questione influenzino i circuiti cerebrali del topo, di cui le corrispondenti regioni del cervello umano potrebbero probabilmente essere rilevanti per il discorso e il linguaggio. Poi, 34 geni mostravano differenziali espressione tra topi FOXP2 umanizzati e topi ceppi selvatici (Nudel e Newbury, 2013).

Enard e Pääbo hanno scoperto che i topi con FOXP2 umanizzato erano più bravi nell'imparare a guidare un labirinto a forma di T per ottenere il cibo. Questo tipo di apprendimento richiede l'utilizzo di memoria per eventi e luoghi perché i topi dovevano decidere se girare a sinistra o a destra in una giunzione a forma di T. Nel corso del tempo, questi segnali di memoria vengono incorporati come abitudini e

---

<sup>21</sup> „Mutazione nonsense è una mutazione che comporta un cambiamento di un codone che impartisce il segnale di interruzione della sintesi di proteina, si chiamano anche mutazioni “stop”. La proteina che ne risulta è troncata e viene rimossa. Il codone si riferisce a una tripletta di nucleotidi (basi del DNA) nelle regioni codificanti di un gene, che codifica per un aminoacido (o un segnale di arresto durante la sintesi proteica)“ (Treccani).

<sup>22</sup> „Allele: In biologia, una delle forme alternative che un gene può assumere nella stessa posizione (locus) su cromosomi omologhi; spesso l'effetto di uno dei due alleli (detto dominante) è prevalente ai fini dell'espressione del carattere, rispetto a quello dell'altro allele (detto recessivo)“ (Treccani).

sono codificati attraverso la memoria procedurale. La scoperta chiave è stata quindi che il gene FOXP2 umanizzato rende più facile trasformare azioni consapevoli in routine comportamentali (Trafton, 2014).

## 14. CONCLUSIONE

Il gene FOXP2 (*forkhead box P2*), codificante un fattore di trascrizione (la proteina FOXP2), regola innumerevoli altri geni e sembra custodire il segreto genetico della nostra capacità di parlare. Anche se ci sono prove che le mutazioni del gene FOXP2 causano i disturbi del linguaggio negli esseri umani, studi recenti suggeriscono che FOXP2 abbia effetti molto più ampi sui disturbi del corpo e della parola e si verificano solo come risultato secondario di mutazione genica. Gli scienziati hanno condotto vari studi sul gene FOXP2 tra molti animali (tra cui gli uccelli canori, i topi) dove generalmente svolge un ruolo importante nella comunicazione. Grazie alla famiglia britannica KE, in cui gli individui affetti soffrivano di un disturbo del linguaggio chiamato disprassia verbale dello sviluppo, gli scienziati hanno scoperto un singolo gene che può soddisfare i criteri necessari per costituire il gene responsabile per la voce - il gene FOXP2. La funzione del gene FOXP2 in un organismo è molteplice. Solo alcuni dei suoi bersagli sono stati identificati, ma i ricercatori sospettano che la FOXP2 possa regolare centinaia di geni. L'espressione del gene FOXP2 è presente anche nelle strutture essenziali per il sistema motorio che influiscono sulla produzione verbale in modo che i volontari movimenti orali non verbali possono essere compromessi attraverso varie mutazioni su questo gene. Sono state proposte varie teorie sulla natura del disturbo in quali si parla dell'esistenza dei geni grammaticali. Ad esempio, Hurst e collaboratori hanno scoperto che i membri della famiglia colpiti soffrivano di disprassia verbale dello sviluppo, mentre la linguista Myrna Gopnik ha proposto che il disturbo ha comportato un deterioramento della competenza grammaticale dei membri della famiglia nella sua componente morfologica. Alla fine, le prove della famiglia KE non forniscono quindi alcun supporto per l'esistenza proposta di geni specifici della grammatica, ma le loro difficoltà linguistiche costituiranno una parte importante del loro fenotipo. Oggi è chiaro che un gran numero di fattori siano coinvolti nel linguaggio, tra cui centri di udito, visione, controllo muscolare, funzione cognitiva, ambiente; quindi, sarebbe strano che ci fosse un solo gene responsabile di tutti questi fattori, ma esiste un gene che oltre alle altre funzioni neurologiche include il controllo sulla maggior parte di questi fattori - il gene FOXP2. La sua scoperta rappresenta un passo importante nel mondo della linguistica, ovvero la neurolinguistica.

## 15. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Balter, M. (2013), "Language Gene More Active in Young Girls Than Boys". *Science*. 360.  
URL: <http://www.sciencemag.org/news/2013/02/language-gene-more-active-young-girls-boys> (22.5.2018)
2. Borgo, G. (2008), "Le mutazioni “de novo” del gene CFTR non sono rarissime". *La Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica*.  
URL: <http://www.fibrosicisticaricerca.it/progresso-di-ricerca/le-mutazioni-de-novo-del-gene-cftr-non-sono-rarissime/> (24.5.2018.)
3. Department of Health & Human Services (2018), "Chromosome 7". *Genetics Home Reference: Your Guide to Understanding Genetic Conditions*. U.S. National Library of Medicine.  
URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/7#idiogram> (12.5.2018.)
4. Department of Health & Human Services (2018), "FOXP2 gene". *Genetics Home Reference: Your Guide to Understanding Genetic Conditions*, U.S. National Library of Medicine.  
URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FOXP2> (9.5.2018.)
5. Department of Health & Human Services (2018), "FOXP2 - related speech and language disorder" *Genetics Home Reference: Your Guide to Understanding Genetic Conditions*, U.S. National Library of Medicine.  
URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/foxp2-related-speech-and-language-disorder#genes> (12.5.2018.)
6. E. Watkins, K. (1999), "Functional and Structural Brain Abnormalities Associated with a Genetic Disorder of Speech and Language". *The American Journal of Human Genetics*. 65(5): 1215–1221.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1288272/> (26.5.2018.)
7. Enard, W. et al. (2002), "Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language". *Nature*. 418: 869–72.  
URL: <https://www.nature.com/articles/nature01025> (1.5.2018.)
8. Fisher, SE. et al. (1998), "Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder". *Nature Genetics*. 18(3): 298.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462748> (27.5.2018)

9. Fitch, W. (2010), *The Evolution of Language*. Cambridge University Press, New York: 15-18.
10. Fowler, K. (2017), "„An Extended Family with a Dominantly Inherited Speech Disorder” (1990), by Jane A. Hurst et al.". *The Embryo Project Encyclopedia*.  
URL: <https://embryo.asu.edu/pages/extended-family-dominantly-inherited-speech-disorder-1990-jane-hurst-et-al> (20.5.2018.)
11. Hayden, B. Y. e Platt, M. L. (2009), "Cingulate Cortex". *Encyclopedia of Neuroscience*: 887–892.
12. Janković, I. e Šojer, T. (2013), "Evolucija govora i jezika". *OPVSCVLA ARCHAEOLOGICA*. Zagreb: 37/38: 11-48.
13. Krause, J. et al. (2007), "The Derived FOXP2 Variant of Modern Humans Was Shared with Neandertals". *Current biology*. 17: 1908–1912.  
URL: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(07\)02065-9?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982207020659%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(07)02065-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982207020659%3Fshowall%3Dtrue) (2.5.2018.)
14. Lai, C. et al. (2000), "The SPCH1 Region on Human 7q31: Genomic Characterization of the Critical Interval and Localization of Translocations Associated with Speech and Language Disorder". *The American Journal of Human Genetics*. 67(2): 357–368.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1287211/> (30.5.2018.)
15. National Human Genome Research Institute (2015), *Knockout Mice*. URL: <https://www.genome.gov/12514551/knockout-mice-fact-sheet/> (13.5.2018.)
16. Nudel, R. e Newbury, F. D. (2013), "FOXP2". *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. 4(5): 547–560.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992897/> (10.5.2018.)
17. Shu, W. et al. (2005), "Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the Foxp2 gene". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102(27): 9643–9648.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1160518/> (14.5.2018.)
18. Spiteri, E. et al. (2007), "Identification of the Transcriptional Targets of FOXP2, a Gene Linked to Speech and Language, in Developing Human Brain". *The American Journal of Human Genetics*. 81(6): 1144–1157.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2276350/> (21.5.2018.)

19. Trafton, A. (2014), "Neuroscientists identify key role of language gene". *Massachusetts Institute of Technology - MIT News Office*.  
URL: <http://news.mit.edu/2014/language-gene-0915> (3.6.2018.)
20. Treccani. URL: <http://www.treccani.it/> (maggio – giugno 2018.)
21. Vargha-Khadem, F. et al. (1995), "Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 92(3): 930-933.
22. Vargha-Khadem, F. et al. (1998), "Neural basis of an inherited speech and language disorder". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95(21): 12695–12700.  
URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9770548> (26.5.2018.)
23. Vicario, M. C. (2013), "FOXP2 gene and language development: the molecular substrate of the gestural-origin theory of speech?". *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 7: 99.  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733005/> (30.5.2018.)
24. W. Hillier, L. et al. (2003), "The DNA sequence of human chromosome 7". *Nature*. 424: 157-64.  
URL: <https://www.nature.com/articles/nature01782> (15.5.2018.)
25. Wikipedia: The Free Encyclopedia (2018), *Human Brain*. Wikimedia Foundation, Inc.  
URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_brain](https://en.wikipedia.org/wiki/Human_brain) (17.5.2018.)
26. Wikipedia: The Free Encyclopedia (2018), *FOXP2*. Wikimedia Foundation, Inc.  
URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/FOXP2> (20.5.2018)
27. Zimmer, C. (2016), "Ancestors of Modern Humans Interbred With Extinct Hominins, Study Finds". *The New York Times*.  
URL: <https://www.nytimes.com/2016/03/22/science/neanderthals-interbred-with-humans-denisovans.html> (30.5.2018.)

## L'influenza del gene FOXP2 sul linguaggio

### Sommario

Gli scienziati hanno trovato un gene chiamato FOXP2 che sembra ad essere essenziale per la produzione del linguaggio. Quindi è spesso chiamato „il gene del linguaggio“. È probabilmente solo uno dei molti geni coinvolti nella comunicazione umana, ma recenti scoperte sembravano sottolineare la sua importanza. Il fattore di trascrizione FOXP2 è stato implicato nell'evoluzione del cervello umano, linguaggio, cognizione, integrazione vocal-motoria e sviluppo neurale nel sistema nervoso centrale (CNS). La versione umana della proteina prodotta dal gene differisce di due aminoacidi da quella degli scimpanzé, e sembra di aver subito una selezione naturale. Negli anni successivi, FOXP2 è stato implicato nelle vocalizzazioni di altri animali, tra cui topi, uccelli canori e anche pipistrelli. Il gene FOXP2 è stato scoperto come risultato degli indagini su una famiglia inglese nota come famiglia KE con diversi membri affetti dalla disprassia verbale dello sviluppo accompagnata da un grave disturbo articolatorio. Questa famiglia KE è stata trovata portatrice di un allele mutato, ma c'è un altro individuo non correlato che è stato trovato portatore di una traslocazione bilanciata con una pausa in FOXP2. FOXP2 è il primo gene implicato in un disturbo delle vocalizzazioni e del linguaggio. Fin dalla sua scoperta, sono stati condotti molti studi dagli scienziati incuriositi, nel tentativo di spiegare il meccanismo con cui influenza questi tratti umani caratteristici e di identificare i geni regolati dal FOXP2. I ricercatori suggeriscono che FOXP2 potrebbe regolare sia lo sviluppo neurale del linguaggio, sia quello delle strutture anatomiche necessarie alla fonarticolazione. Nelle pagine seguenti saranno spiegate le caratteristiche del gene responsabile per la produzione del linguaggio, attraverso le differenze evolutive in sequenze del genoma e le proteine che sono specifici per l'uomo, la sua l'importanza per il sistema nervoso, in particolare il cervello e attraverso le mutazioni genetiche che si traducono nei disturbi linguistici.

Parole chiave: il gene FOXP2, il linguaggio, disprassia verbale, famiglia KE, geni grammaticali, disturbi del linguaggio



## Utjecaj FOXP2 gena na jezik

### Sažetak

Znanstvenici su pronašli gen koji je relevantan za govornu produkciju, a naziva se FOXP2. Taj takozvani "gen za jezik", vjerojatno je samo jedan od mnogih gena ključnih za ljudsku komunikaciju, međutim, nedavna otkrića naglašavaju njegov značaj. FOXP2 gen je transkripcijski faktor te ima važnu ulogu u evoluciji ljudskog mozga, jezika, spoznaje, vokalno-motorne integracije i neuralnog razvoja u središnjem živčanom sustavu - SŽS (ili CNS). Ljudska verzija proteina FOXP2 gena razlikuje se u dvije aminokiseline od čimpanza te je podvrgnuta prirodnoj selekciji. Tijekom godina, FOXP2 je postao čimbenik zaslužan za vokalizaciju drugih životinja, uključujući miševe, ptice pjevice, pa čak i šišmiše. FOXP2 gen je otkriven kao rezultat istraživanja engleske obitelji, poznate kao KE obitelj. Nekolicini članova KE obitelji dijagnosticirana je razvojna verbalna dispraksija, koja je popraćena s teškim artikulacijskim poremećajem. Otkriveno je da obitelj KE nosi mutirani alel. No, utvrđena je uravnotežena translokacija s prekidom u FOXP2 u još jednog pojedinca, koji nije genetski povezan s obitelji KE. Kao rezultat toga, FOXP2 je postao prvi gen povezan s poremećajima govora i jezika. Otkrićem tog gena, mnogi znanstvenici provodili su istraživanja nastojeći objasniti mehanizam s kojim utječe na ljude i željeli su identificirati ostale gene koje FOXP2 regulira. Znanstvenici smatraju da FOXP2 može utjecati na neuralni razvoj jezika te na anatomske strukture potrebne za fonoartikulaciju. Na sljedećim stranicama, objašnjene su karakteristike gena odgovornog za govornu produkciju – FOXP2, i to preko evolucijskih razlika u sekvencijama genoma i proteina specifičnih za ljudska bića. Zatim, preko genetskih mutacija manifestiranih u jezične poremećaje i važnosti koju ima za živčani sustav, točnije za mozak.

Ključne riječi: FOXP2 gen, jezik, verbalna dispraksija, KE obitelj, gramatički geni, jezični poremećaji

## The influence of the FOXP2 gene on language

### Abstract

Scientists have found a gene called FOXP2 that seems to be essential for language production. Thus it is often called "the language gene". It is probably just one of many genes involved in human communication, but recent discoveries seemed to underline its importance. The transcription factor FOXP2 has been implicated in the evolution of the human brain, language, cognition, vocal-motor integration and neural development in the central nervous system (CNS). The human version of the protein produced by the gene differs from two amino acids from that of a chimpanzee, and seems to have undergone a natural selection. In later years, FOXP2 has been a great factor in the vocalizations of other animals, including mice, songbirds and even bats. The FOXP2 gene was discovered as a result of research on an English family known as the KE family with several members affected by developmental dyspraxia of speech accompanied by severe articulatory disorder. This KE family has been found to carry a mutated allele, but there is another unrelated individual who has been found to have a balanced translocation with a break in FOXP2. As a result, FOXP2 is the first gene involved in a disorder of vocalizations and language. Since its discovery, many studies have been conducted by intrigued scientists in an attempt to explain the mechanism by which it influences these characteristic human traits and to identify the genes regulated by FOXP2. The researchers suggest that FOXP2 could regulate both the neural development of language and the anatomical structures necessary for phonoarticulation. The following pages will explain the characteristics of the gene responsible for the production of language, through the evolutionary differences in sequences of the genome and proteins that are specific to humans, its importance for the nervous system, in particular, the brain and through mutations that translate into linguistic disorders isolated after genetic mutation. In the following pages, the characteristics of the gene responsible for the production of language will be explained, through the evolutionary differences in sequences of the genome and proteins that are specific to humans, its importance for the nervous system, more specifically, the brain and through genetic mutations that translate into linguistic disorders.

Key words: the FOXP2 gene, language, verbal dyspraxia, KE family, grammatical genes, language disorders