

Maja Cepanec  
Miloš Judaš

## MOGUĆA ULOGA GENA *FOXP2* U RAZVOJU JEZIKA I GOVORA

### Sažetak

*Prije dva desetljeća počelo je opširno istraživanje takozvane KE obitelji čija je polovica članova pokazivala znakove jezično-govornih teškoća. Pogodeni članovi KE obitelji pokazivali su promjene u volumenu sive tvari bazalnih ganglija, fronto-parijetalne operkularne i premotoričke kore, kao i malog mozga. Funkcionalna istraživanja utvrdila su atipične obrasce aktivacije u tradicionalnim "jezičnim" područjima (Brocino i Wernickeovo područje), kao i u brojnim motoričkim strukturama. Naposljetku, pokazano je da su pogodeni članovi KE obitelji naslijedili monogensku mutaciju gena na dugom kraku sedmog kromosoma koji je izvorno nazvan SPCH1 (Speech1), a potom je prepoznat kao član obitelji FOX gena i preimenovan u FOXP2. Otkriće tog gena potaknulo je mnogobrojna istraživanja njegovih mogućih uloga u drugim razvojnim poremećajima (posebne jezične teškoće, autizam i sl.), no čini se da gen FOXP2 predstavlja tek djelić složene genetske slagalice razvojnih jezično-govornih poremećaja.*

**Ključne riječi:** gen *FOXP2*, razvoj jezika, razvoj govora, jezično-govorni poremećaji, neurorazvojni poremećaji

Sposobnost ljudi da komuniciraju govorom bar se dijelom temelji na ljudskom genomu. Stoga je moguće da su mutacije gena djelomice odgovorne i za nastanak nekih (a možda i mnogih) razvojnih jezično-govornih poremećaja. U prilog tom shvaćanju govore nalazi istraživanja jezično-govornih sposobnosti jednojajčanih blizanaca, kao i dokumentirana pojava većeg broja osoba s jezično-govornom patologijom u pojedinim obiteljima.

Najpoznatiji takav primjer je takozvana KE obitelj koju su 1990. prvi opisali Hurst i suradnici, a zatim su obilježja njezinih članova različitim pristupima detaljno analizirana u nizu istraživanja (za pregled vidi Watkins i sur., 1999; Vargha-Khadem i sur., 2005). KE obitelj je izvorno opisana kao obitelj s učestalom pojavom razvojne verbalne dispraksije koju je imalo 15 od ukupno 31 člana šire obitelji. Svaki član KE obitelji koji je pokazivao odstupanja u proizvodnji govora imao je barem jednog roditelja sa sličnim simptomima. Jednako tako, poremećaj se u gotovo jednakom broju javljao u muškaraca i u žena, te se stoga smatralo da se prenosi autosomnim dominantnim genom (Gopnik, 1990).

Daljnja su istraživanja pokazala da poremećaj koji nasljeđuju neki članovi KE obitelji ima mnogo širi fenotip, koji obuhvaća kako motoričku (teškoće planiranja i

produktivne orofacijalnih pokreta, teškoće artikulacije), tako i kognitivnu domenu (jezične teškoće, niži kvocijent i verbalne i neverbalne inteligencije).

## **BIHEVIORALNA OBILJEŽJA KAO POLAZIŠTE ISTRAŽIVANJA GENSKIH OSNOVA JEZIČNO-GOVORNIH SPOSOBNOSTI**

Vargha-Khadem i suradnici (1995) pokazali su da članovi KE obitelji s razvijenom simptomatologijom pokazuju velike teškoće ne samo u artikulaciji (organizaciji pokreta pri govorenju), već i na drugim motoričkim zadacima koji u sebi ne sadrže jezičnu komponentu. Tako su uočene teškoće u: proizvodnji životinjskog glasanja, proizvodnji negovornih zvukova (npr. buke koju proizvode razni strojevi), pjevanju, proizvodnji nevokalnih pokreta (npr. zagristi svoj jezik), ali i pokretima očnih kapaka i izvođenju niza pokreta (npr. isplaziti jezik, oblizati gornju usnu, a zatim napraviti okluziju usnama). Teškoće su bile prisutne kako pri izvođenju tih pokreta na zahtjev, tako i pri oponašanju pokreta. Važno je napomenuti da su rezultati bili sve lošiji što je složenost pokreta ili niza pokreta bila veća (pokreti koji zahtijevaju istodobnu kontrolu većeg broja mišićnih skupina ili koji se sastoje od niza pokreta proizvedenih u slijedu). Dakle, članovi KE obitelji koji su naslijedili razvojni poremećaj imaju dispraksične smetnje koje nisu ograničene samo na artikulaciju, već uključuju i negovorne pokrete usana i lica (orofacijalna dispraksija). Sličan obrazac dispraksičnih teškoća Alcock i suradnici (2000) opisali su u pacijenata s ljevostranim oštećenjem mozga (pacijenti s takozvanom Brocinom afazijom).

Analiza Myrne Gopnik (1990) dala je nešto drukčije gledanje na teškoće pogođenih članova KE obitelji. Autorica je, primjenom prilagođenih oblika testova za afazije, pokazala da u pogođenih članova KE obitelji, osim govornih, postoje i ozbiljne jezične teškoće, pa je Gopnik taj nasljedni poremećaj nazvala "razvojnoumnošću". Pokazala je da članovi KE obitelji s razvijenom simptomatologijom pokazuju velike teškoće u usvajanju i uporabi gramatičkih pravila (sklanjanje imenica, sklanjanje pseudoriječi, tvorba umanjenica, sprezanje glagola, prepoznavanje agramatičkih struktura, razumijevanje složenih sintaktičkih struktura i slično), te da su te teškoće vidljive u govorenju, pisanju i ponavljanju. Gopnik i Crago (1991), stoga, tvrde da taj oblik razvojne disfazije onemogućava ili barem otežava učenje gramatičkih pravila te pretpostavljaju postojanje "gena za gramatiku", odnosno gena koji bi mogao kontrolirati mehanizme učenja morfoloških paradigmi.

Bihevioralna su istraživanja, dakle, pokazala da neki članovi KE obitelji pokazuju znatna odstupanja u jezično-govornim sposobnostima. Vargha-Khadem i suradnici (1998) zaključili su da se članovi KE obitelji s jezično-govornim teškoćama od onih koji ih nemaju mogu vrlo jasno razlikovati već na osnovu postignuća na bihevioralnim testovima i zadacima. Naime, gotovo da ne postoji preklapanje u rezultatima između tih dviju skupina. Ipak, nije utvrđena povezanost

između postignuća na jezičnim i motoričkim zadacima. Samim time, bilo je vrlo teško objasniti vezu između ta dva skupa simptoma: razvojne dispraksije i razvojnih jezičnih teškoća (razvojne disfazije). Jedna od pretpostavki (bila) je da su jezične teškoće posljedica (ili "nuspojava") dispraksičnih smetnji (posebice u svjetlu motoričke teorije percepcije govora; Liberman i Mattingly, 1985). Ipak, vjerojatnija je pretpostavka da je u pogođenih članova KE obitelji tijekom razvoja došlo do promjena u građi i (posljedično) funkciji struktura mozga koje imaju važnu ulogu i u planiranju i proizvodnji govora, kao i u usvajanju jezika.

## **OBILJEŽJA GRAĐE I FUNKCIJE MOZGA POGOĐENIH ČLANOVA KE OBITELJI**

Kako bi pokušali pronaći moguću strukturnu osnovu bihevioralno primijećenih simptoma, Vargha-Khadem i suradnici (1998) su oslikavanjem magnetskom rezonancijom analizirali građu mozga 17 članova KE obitelji (10 pogođenih i 7 nepogođenih članova). Analiza je pokazala da u pogođenih članova neki dijelovi mozga imaju značajno veći ili značajno manji volumen sive tvari. Tako su uočene obostrane promjene u količini sive tvari u bazalnim ganglijima telencefalona (*putamen*, *globus pallidus* te osobito *nucleus caudatus*), u parijetalnom operkulumu (*gyrus angularis*) te *gyrus cinguli* lijeve hemisfere. Očekivano, promjene su pronađene i u fronto-operkularnoj kori lijeve hemisfere (Vargha-Khadem i sur., 1998) ili obiju hemisfera (Watkins i sur., 2002; Belton i sur., 2003) kao i u malom mozgu (Belton i sur., 2003) koji također pokazuje uključenost u proces govorenja (Sörös i sur., 2006). Promjene u bazalnim ganglijima već su prije opisane u djece s posebnim jezičnim teškoćama (Jernigan i sur., 1991), a moždana kora asocijacijskih čeonih i tjemenih područja tradicionalno se smatra dijelom neuralne mreže za obradu jezika.

Ipak, istraživanja makrostrukturne građe mogla su samo utvrditi postojanje razlika u volumenu nekih dijelova mozga u pogođenih i nepogođenih članova KE obitelji, no nikako nisu mogla dokazati da su upravo te promjene temelj funkcionalnih, a posljedično i bihevioralno opisanih razlika. Mnogo bolji uvid u to pružila su funkcionalna istraživanja mozga metodama pozitronske emisijske tomografije (PET) i funkcionalne magnetske rezonancije (fMRI). Ona su pokazala da se atipični obrasci funkcionalne aktivacije uočavaju upravo u onim područjima mozga koja su i strukturno (morfološki) promijenjena. Tako je prilikom zadatka ponavljanja riječi i pseudoriječi u lijevoj hemisferi uočena  *smanjena*  aktivnost suplementarne motoričke kore i prednjeg dijela cingularne vijuge te  *pojačana*  aktivnost premotoričke kore, fronto-operkularne kore i nukleus kaudatusa (Vargha-Khadem i sur., 1998). Nadalje, autori smatraju da su zapažene promjene u aktivnosti moždane kore samo posljedica njezine povezanosti s bazalnim ganglijima telencefalona (u kojima je sjedište primarnih promjena).

Međutim, funkcionalne su atipičnosti u pogođenih članova KE obitelji zabilježene i na jezičnom zadatku semantičke prirode koji nije zahtijevao verbalni

odgovor (Liégeois i sur., 2003). Uočeno je smanjenje ili gotovo potpuni izostanak aktivacije kore donje čeone vijuge (tradicionalno Brocino, ekspresivno jezično područje), kao i pojačana obostrana aktivacija gornje sljepoočne vijuge (tradicionalno Wernickeovo, receptivno jezično područje). Osim klasičnih jezičnih područja, također je promijenjena i aktivacija bazalnih ganglija, precentralnog girusa te temporalnog pola.

Na zadatku proizvodnje riječi (naglas), čak i kad su bili jednako uspješni, pogođeni članovi pokazivali su općenito mnogo veći stupanj obostrane aktivacije za razliku od nepogođenih članova KE obitelji. I u tom je zadatku zapažena izrazito smanjena aktivacija fronto-operkularne kore u obje hemisfere, ali i u putamenu i palidumu desne hemisfere, supramarginalnoj i precentralnoj vijuzi lijeve hemisfere, dok je pojačana aktivnost uočena u gornjoj sljepoočnoj vijuzi obje hemisfere te u nekim dijelovima tjemnog režnja (u kojima nisu uočene strukturne promjene).

Ukupno, uočen je atipični obrazac difuzne i pojačane aktivacije desne hemisfere u pogođenih članova KE obitelji, ali i aktivacija onih kortikalnih područja (primjerice, kora postcentralne vijuge i zatiljnog režnja) koja inače nisu uključena u jezične procese. Takav obrazac vjerojatno je posljedica uključivanja dodatnih neuralnih sustava da bi se kompenzirala nedostatna aktivnost neuralnih sustava koji te funkcije obavljaju u normalnom mozgu.

## **GEN *FOXP2* – JEDINSTVENI DOKAZ GENETSKE OSNOVE NEURORAZVOJNOG POREMEĆAJA JEZIKA I GOVORA**

Nakon niza biheavioralnih, strukturnih i funkcionalnih istraživanja članova KE obitelji, 1998. godine otkrivena je i genetska osnova ovog jezično-govornog poremećaja. Fisher i suradnici (1998) u pogođenih su članova KE obitelji uočili mutaciju gena na dugom kraku sedmog kromosoma (lokus 7q31), koji je izvorno nazvan *SPCH1* (*Speech1*), a potom prepoznat kao član obitelji *FOX* gena i preimenovan u *FOXP2* (Lai i sur., 2003). Pokazano je da su članovi KE obitelji nositelji autosomne dominantne mutacije dotičnog gena (Lai i sur., 2001). Analiza *FOXP2* gena u članova KE obitelji je pokazala da su svi članovi obitelji s jezično-govornim teškoćama naslijedili promjenu jednog nukleotida u sekvenci gena, koji je vjerojatno razorio funkciju proteina koji se stvara. Time je prvi put dokazana moguća uloga monogenske mutacije (mutacije samo jednog gena) u patogenezi specifičnog razvojnog jezično-govornog poremećaja. Osim u članova KE obitelji, mutacije istog gena opisane su poslije i u drugih pacijenata sa sličnim simptomima (Lai i sur., 2000; MacDermot i sur., 2005; Feuk i sur., 2006; Shriberg i sur., 2006; Zeesman i sur., 2006).

Gen *FOXP2* (*Forkhead box P2*) proizvodi protein od 715 aminokiselina iz FOX obitelji transkripcijskih faktora kojima je zajedničko obilježje "forkhead box", tj. niz od 80 do 100 aminokiselina koji omogućuje vezanje proteina na molekulu DNA (Carlsson i Mahlapuu, 2002; Enard i sur., 2002). Vezanjem za DNA, FOX proteini

reguliraju ekspresiju različitih drugih gena. Zanimljivo je da taj gen nije specifičan za ljudsku vrstu, pa čak niti za sam mozak. Tako je, osim u mozgu, *FOXP2* gen aktivan i u plućima, srcu i crijevima (Shu i sur., 2001), a pokazuje visoki stupanj homologije između čovjeka i drugih kralježnjaka. *FOXP2* protein u čovjeka razlikuje se od proteina čimpanze, gorile i orangutana u samo dvije, a od proteina miša u samo tri aminokiseline (Enard i sur., 2002). Komparativnom analizom sekvence proteina *FOXP2* u ljudi, čimpanze i miša uočeno je da je taj protein vrlo vjerojatno imao ubrzanu evoluciju (Zhang i sur., 2002). No, sama činjenica da gen *FOXP2* nije jedinstven samo ljudima ne umanjuje njegovu potencijalno važnu ulogu u jezično-govornim sposobnostima, jer za postojanje tipično ljudske sposobnosti nije potrebno postojanje specifično ljudskih gena. Iz tih razloga se neki vidovi funkcije gena *FOXP2* mogu istraživati i na životinjskim modelima. Tako miševi s mutacijom tog gena ne proizvode ultrazvučne zvukove pozivanja roditelja (Shu i sur., 2005), a ptice s mutacijom gena *FoxP2* nemaju sposobnost potpune i točne imitacije pjeva, što se očituje već tijekom razvoja, a prisutno je u odraslih jedinki (Haesler i sur., 2007; za pregled ispitivanja *FoxP2* gena na životinjskim modelima vidi Fisher i Scharff, 2009). Zaključci tih istraživanja ukazuju da slušno vođeno motoričko učenje zahtijeva potpunu ekspresiju normalnog gena *FOXP2*.

Premda postoje neke studije, još uvijek nije u potpunosti poznato koji geni reguliraju gen *FOXP2*, te koje gene on kontrolira. Jednako tako, ciljne molekule i funkcije gena *FOXP2* tijekom razvoja u ljudi još nisu dovoljno istražene. Lai i suradnici (2003) uočili su da se *FOXP2* aktivira u ljudskom živčanom sustavu krajem embrionalnog razdoblja (između 41. i 45. postovulacijskog dana) i to u produljenoj moždini, malom mozgu, medijalnom hipotalamusu i talamusu te u nukleus kaudatusu. U 14. tjednu trudnoće *FOXP2* je najjače izražen u mnogobrojnim područjima moždane kore, bazalnim ganglijima i malom mozgu, pa je vjerojatno uključen u razvoj kortikostrijatalnih i olivocerebelarnih neuronskih veza (Ferland i sur., 2003). Pritom je *FOXP2* u moždanoj kori uglavnom izražen samo u većim, projekcijskim piramidnim neuronima sloja VI (Ferland i sur., 2003; Takahashi i sur., 2003). Između 16. i 20. tjedna trudnoće uočena je visoka razina ekspresije *FOXP2* gena u donjoj čenoj vijuzi i bazalnim ganglijima (Spiteri i sur., 2007).

Dakle, očito je da do rane ekspresije gena *FOXP2* dolazi baš u onim područjima mozga u kojima su opisane strukturne i funkcionalne promjene u članova KE obitelji. Sve te činjenice upućuju na zaključak da gen *FOXP2* bitno utječe na razvoj fronto-operkularne kore, bazalnih ganglija i malog mozga, te da je razvoj građe i funkcije tih struktura drukčiji u osoba s mutacijom tog gena.

Otkriće navodnog "gena za jezik/govor" potaknulo je brojna istraživanja njegovih mogućih uloga u drugim razvojnim poremećajima koje obilježavaju odstupanja u jezičnom i komunikacijskom razvoju, kao što su posebne jezične teškoće (SLI Consortium, 2002; O'Brien i sur., 2003) ili autizam (Newbury i sur., 2002; Wassink i sur., 2002; Li i sur., 2005). Ta su istraživanja posebice bila vođena

nalazima istraživanja genske povezanosti (engl. *linkage*) koja su istaknula važnost regije 7q kao mogućeg lokusa gena važnog za patogenezu različitih razvojnih poremećaja koji uključuju poremećaje komunikacije, jezika i/ili govora. Newbury i suradnici (2002) su genetskom analizom 857 osoba s autizmom pokazali da mutacija gena *FOXP2* vrlo vjerojatno ne predstavlja osnovu autističnog poremećaja (kao i Wassink i sur., 2002), premda neki radovi sugeriraju drukčije (Li i sur., 2005).

Ipak, ne treba zanemariti činjenicu da gen *FOXP2* regulira ekspresiju većeg broja drugih gena, što uvelike "jača" njegovu moć, kako u urednom razvoju, tako i pri mutaciji, odnosno nastanku poremećaja. Premda su mutacije gena *FOXP2* rijetke, moguće je da molekularna kaskada na koju djeluje ima mnogo veće značenje za nastanak poremećaja. Tako su Vernes i suradnici (2008) pokazali da *FOXP2* regulira ekspresiju gena *CNTNAP2* koji se eksprimira u razvoju moždane kore, te su analizirali polimorfizme gena *CNTNAP2* u djece s posebnim jezičnim teškoćama iz 184 obitelji. Bihevioralni rezultati na testu ponavljanja pseudoriječi korelirali su s brojem rizičnih alela tog gena. To je samo jedna od niza studija pojedinačnih gena koja otkriva molekularne mreže uključene u nastanak neurorazvojnih poremećaja koji pogađaju jezično-govorni razvoj.

Stoga se čini da je pronalazak gena *FOXP2* tek djelić složene genetske slagalice. KE obitelj predstavlja jedinstveni primjerak monogenskog naslijeđa i popratnih razvojnih teškoća. Složeni razvojni poremećaji (posebice oni koji pogađaju više različitih razvojnih domena) teško da mogu biti rezultat promjene samo jednog gena (Newbury i sur., 2002) te je njihova genetska osnova gotovo sigurno mnogo složenija. Otkriće gena *FOXP2* otvorilo je široki raspon istraživačkih pitanja na koja današnja znanost još nije dala odgovor. Ipak, postalo je jasno da bihevioralni simptomi razvojnih jezično-govornih poremećaja predstavljaju samo vrh ledenog brijega čiji su temelji vrlo vjerojatno zapisani u našem genomu.

## REFERENCIJE

- Alcock, K. J., Passingham, R. E., Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F. (2000). Oral dyspraxia in inherited speech and language impairment and acquired dysphasia. *Brain and Language* 75, 17-33.
- Belton, E., Salmond, C. H., Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G. (2003). Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Human Brain Mapping* 18, 194-200.
- Carlsson, O., Mahlapuu, M. (2002). Forkhead transcription factors: Key players in development and metabolism. *Developmental Biology* 250, 1-23.
- Enard, W., Przeworski, M., Fisher, S. E., Lai, S. C., Wiebe, V., Kitano, T., Monaco, A. P., Pääbo, S. (2002). Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature* 418, 869-872.

- Ferland, R. J., Cherry, T. J., Preware, P. O., Morrisey, E. E., Walsh, C. A. (2003). Characterization of FOXP2 and Foxp1 mRNA protein in the developing and mature brain. *Journal of Comparative Neurology* **460**, 266-279.
- Feuk, L., Kalervo, A., Lipsanen-Nyman, M., Skaug, J., Nakabayashi, K., Finucane, B., Hartung, D., Innes, M., Kerem, B., Nowaczyk, M. J., Rivlin, J., Roberts, W., Senman, L., Summers, A., Szatmari, P., Wong, V., Vincent, J. B., Zeesman, S., Osborne, L. R., Oram Cardy, J., Kere, J., Sherer, W., Hannula-Jouppi, H. (2006). Absence of a paternally inherited FOXP2 gene in developmental verbal dyspraxia. *The American Journal of Human Genetics* **79**, 965-972.
- Fisher, S. E., Scharff, C. (2009). FOXP2 as a molecular window into speech and language. *Trends in Genetics* **25**, 4, 166-177.
- Fisher, S. E., Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Monaco, A. P., Pembrey, M. E. (1998). Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nature Genetics* **18**, 168-170.
- Gopnik, M. (1990). Feature-bling grammar and dysphasia. *Nature* **344**, 715.
- Gopnik, M., Crago, M. B. (1991). Familial aggregation of a developmental language disorder. *Cognition* **39**, 1-50.
- Haesler, S., Rochefort, C., Georgi, B., Licznarski, P., Osten, P., Scharff, C. (2007). Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of FOXP2 in songbird basal ganglia nucleus area X. *PLoS Biology* **5**, e321.
- Hurst, J. A., Baraitser, M., Auger, E., Graham, F., Norell, S. (1990.) An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology* **32**, 352-355.
- Jernigan, T. L., Hesselink, J. R., Sowell, E., Tallal, P. A. (1991). Cerebral structure on magnetic resonance imaging in language- and learning-impaired children. *Archives of Neurology* **48**, 539-545.
- Lai, C. S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F., Monaco, A. P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* **413**, 519-523.
- Lai, C. S. L., Gerrelli, D., Monaco, A. P., Fisher, S. E., Copp, A. J. (2003). FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. *Brain* **126**, 2455-2462.
- Lai, C. S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Levy, E. R., Hodgson, S., Fox, M., Jeremiah, S., Povey, S., Jamison, C., Green, E. D., Vargha-Khadem, F., Monaco, A. P. (2000). The SPCH1 region on human 7q31: Genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder. *American Journal of Human Genetics*, **67**, 357-368.
- Li, H., Yamagata, T., Mori, M., Momoi, M. Y. (2005). Absence of causative mutations and presence of autism-related allele in FOXP2 in Japanese autistic patients. *Brain and Development* **27**, 207-210.

- Liberman, A. M., Mattingly, I. G. (1985). The motor theory of speech perception revised. *Cognition* 21, 1-36.
- Liégeois, F., Baldeweg, T., Connelly, A., Gadian, D. G., Mishkin, M., Vargha-Khadem, F. (2003). Language fMRI abnormalities associated with *FOXP2* gene mutation. *Nature Neuroscience* 6, 11, 1230-1237.
- MacDermot, K. D., Bonora, E., Sykes, N., Coupe, A. M., Lai, C. S. L., Vernes, S. C., Vargha-Khadem, F., McKenzie, F., Smith, R. L., Monaco, A. P., Fisher, S. E. (2005). Identification of *FOXP2* truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *American Journal of Human Genetics* 76, 1074-1080.
- Newbury, D. F., Bonora, E., Lamb, J. A., Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Baird, G., Jannoun, L., Slonims, V., Stott, C. M., Merricks, M. J., Bolton, P. F., Bailey, A. J., Monaco, A. P., International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (2002). *FOXP2* is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *American Journal of Human Genetics* 70, 1318-1327.
- O'Brien, E. K., Zhang, X., Nishimura, C., Tomblin, J. B., Murray, J. C. (2003). Association of specific language impairment to the region of 7q31. *American Journal of Human Genetics* 72, 1536-1543.
- Shriberg, L. D., Ballard, K. J., Tomblin, J. B., Duffy, J. R., Odell, K. H., Williams, C. A. (2006). Speech, prosody, and voice characteristics of a mother and daughter with a 7;13 translocation affecting *FOXP2*. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 49, 500-525.
- Shu, W., Yang, H., Zhang, L., Lu, M. M., Morrisey, E. E. (2001). Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkhead (*fox*) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. *Journal of Biological Chemistry* 276, 29, 27488-27497.
- Shu, W., Cho, J. Y., Jiang, Y., Zhang, M., Weisz, D., Elder, G. A., Schmeidler, J., De Gasperi, R., Gama Sosa, M. A., Rabidou, D., Santucci, A. C., Perl, D., Morrisey, E., Buxbaum, J. D. (2005). Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the *Foxp2* gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, 27, 9643-9648.
- SLI Consortium (2002). A genomewide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. *American Journal of Human Genetics* 70, 384-398.
- Sörös, P., Guttman Sokoloff, L., Bose, A., McIntosh, A. R., Graham, S. J., Stuss, D. T. (2006). Clustered functional MRI of overt speech production. *Neuroimage* 32, 376-87.
- Spiteri, E., Konopka, G., Coppola, G., Bomar, J., Oldham, M., Ou, J., Vernes, S. C., Fisher, S. E., Ren, B., Geschwind, D. H. (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, 1144-1156.



- Takahashi, K., Liu, F. C., Hirokawa, K., Takahashi, H. (2003). Expression of *Foxp2*, a gene involved in speech and language, in the developing and adult striatum. *Journal of Neuroscience Research* 73, 61-72.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Copp, A., Mishkin, M. (2005). *FOXP2* and the neuroanatomy of speech and language. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 131-138.
- Vargha-Khadem, F., Watkins, K., Alcock, K., Fletcher, P., Passingham, R. (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* 92, 930-933.
- Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Price, C. J., Ashburner, J., Alcock, K. J., Connelly, A., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Pembrey, M. E., Mishkin, M., Gadian, D. G., Passingham, R. E. (1998). Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95, 12695-12700.
- Vernes, S. C., Newbury, D. F., Abrahams, B. S., Winchester, L., Nicod, J., Groszer, M., Alarcón, M., Oliver, P. L., Davies, K. E., Geschwind, D. H., Monaco, A. P., Fisher, S. E. (2008). A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *The New England Journal of Medicine* 359, 22, 2337-2345.
- Wassink, T. H., Piven, J., Vieland, V. J., Pietila, J., Goedken, R. J., Folstein, S. E., Sheffield, V. C. (2002). Evaluation of *FOXP2* as an autism susceptibility gene. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 114, 566-569.
- Watkins, K. E., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F. (1999). Functional and structural brain abnormalities associated with a genetic disorder of speech and language. *American Journal of Human Genetics* 65, 1215-1221.
- Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R. E., Connelly, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., Mishkin, M., Gadian, D. G. (2002). MRI analysis of an inherited speech and language disorder: Structural brain abnormalities. *Brain* 125, 465-478.
- Zeesman, S., Nowaczyk, M. J. M., Teshima, I., Roberts, W., Cardy, J. O., Brian, J., Senman, L., Feuk, L., Osborne, L. R., Scherer, S. W. (2006). Speech and language impairment and oromotor dyspraxia due to deletion of 7q31 that involves *FOXP2*. *American Journal of Medical Genetics* 140A, 509-514.
- Zhang, J., Webb, D. M., Podlaha, O. (2002). Accelerated protein evolution and origins of human-specific features: *FOXP2* as an example. *Genetics* 162, 1825-1835.

## POSSIBLE ROLE OF THE FOXP2 GENE IN LANGUAGE AND SPEECH DEVELOPMENT

### Abstract

*Two decades ago, a familial occurrence of specific speech and language disorder was demonstrated in so-called KE family. The affected members of KE family displayed alterations in gray matter volume of basal ganglia, fronto-parietal opercular and premotor cortex and the cerebellum. Functional neuroimaging in vivo, revealed atypical patterns of activation in Broca's and Wernicke's language areas, as well as in a number of motor regions. Finally, it was shown that affected members of KE family inherited single-gene mutation at long arm of chromosome 7. The mutated gene was initially described as SPCH1 (Speech1) and subsequently reclassified as FOXP2. The discovery of FOXP2 stimulated a number of studies on its putative involvement in other developmental disorders (SLI, ASD etc.). However, the FOXP2 gene seems to be just one among many genes involved in normal and atypical development of speech and language.*

**Key words:** FOXP2 gene, language development, speech development, speech and language impairments, neurodevelopmental impairments