

Génétique de la dyslexie développementale¹

F. RAMUS

Laboratoire de sciences cognitives et psycholinguistique, EHESS, CNRS, ENS, 29, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

RÉSUMÉ: Génétique de la dyslexie développementale

L'hypothèse selon laquelle des facteurs génétiques pourraient augmenter la susceptibilité à la dyslexie développementale est déjà fort ancienne [17; 47]. Des données convergentes à l'appui de cette hypothèse ont été rassemblées au cours des vingt dernières années [8]. Néanmoins ce n'est que depuis l'achèvement du séquençage du génome humain que l'on dispose enfin de données directes sur la nature de ces facteurs génétiques, et les mécanismes par lesquels ils peuvent influencer le développement de la dyslexie. L'objet de cet article est d'offrir un état des lieux des bases génétiques de la dyslexie, telles qu'on peut les comprendre en 2008. Nous commençons par brièvement rappeler le cadre scientifique général de ces investigations, puis les principales données au niveau cognitif et cérébral, avant de nous tourner plus spécifiquement vers les données génétiques.

Mots clés: Dyslexie – Migration neuronale – Génétique

SUMMARY: Genetics of developmental dyslexia

The hypothesis that genetic factors might increase the susceptibility to developmental dyslexia has a long history [17; 47]. Converging data have been gathered in the last twenty years in support of this hypothesis [8]. Nevertheless, it is only since the completion of the sequencing of the human genome that direct data has become available on the nature of these genetic factors, and on the mechanisms through which they may influence the emergence of dyslexia. The purpose of this paper is to review the state of the art on the genetic bases of dyslexia as understood in 2008. We begin by briefly recalling the general theoretical framework behind those investigations, then we review the main data concerning the cognitive and the neural phenotypes, finally we focus more specifically on the genetic data.

Key words: Dyslexia – Neuronal migration – Genetics

RESUMEN: Genética de la dislexia del desarrollo

La hipótesis según la cual los factores genéticos podrían aumentar la susceptibilidad a la dislexia del desarrollo es muy antigua (17; 47). Durante los últimos veinte años se han recopilado datos que apoyan esta hipótesis (8). Sin embargo, hasta que no se ha completado la secuenciación del genoma humano no hemos dispuesto de datos directos sobre la naturaleza de estos factores genéticos ni sobre los mecanismos mediante los que pueden influir en el desarrollo de la dislexia. El objetivo de este artículo es ofrecer una evaluación de la situación de las bases genéticas de la dislexia, tal y como se comprenden en 2008. Comenzamos recordando brevemente el marco científico general de estas investigaciones y los principales datos a nivel cognitivo y cerebral, antes de centrarnos específicamente en los datos genéticos.

Palabras clave: dislexia – Migración neuronal – Genética.

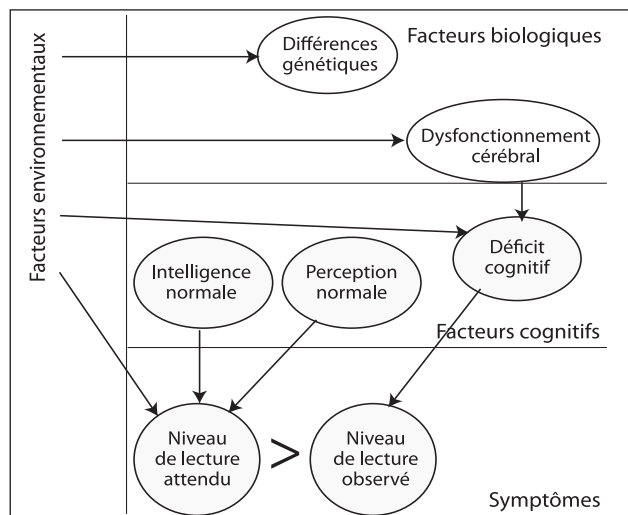
¹ Ce texte est en partie adapté de Ecalle, J., Magnan, A., et Ramus, F. (2007). *L'apprentissage de la lecture et ses troubles*. In S. Ionescu et A. Blanchet (Eds.), *Nouveau cours de psychologie. Psychologie du développement et de l'éducation* (Vol. coordonné par J. Lautrey). Paris: PUF.

MODELISATION CAUSALE DE LA DYSLEXIE DEVELOPPEMENTALE

Chez l'enfant dyslexique, dans la mesure où diverses causes possibles de retard d'apprentissage de la lecture (déficit intellectuel, déficit sensoriel, désavantage social, carence pédagogique, etc.) sont par définition écartées, l'hypothèse par défaut pour expliquer le trouble est celle d'un déficit cognitif relativement spécifique, qui affecterait particulièrement l'acquisition du langage écrit. Une fois identifié un déficit cognitif, se pose bien sûr la question de comprendre son origine. Un déficit cognitif a inévitablement une base cérébrale, et nous rappellerons donc en quoi le cerveau des enfants dyslexiques diffère de celui des enfants normo-lecteurs, et dans quelle mesure ces différences peuvent expliquer le déficit cognitif. Enfin, cette base cérébrale peut elle-même avoir des causes multiples, incluant des facteurs génétiques, des facteurs pré- ou péri-nataux (infectieux, toxiques, traumatiques), ainsi que des modifications cérébrales en réponse à des facteurs externes (pédagogiques, sociaux, etc.). Ainsi, la compréhension de l'origine de la dyslexie implique une modélisation des facteurs causaux à plusieurs niveaux : comportemental, cognitif, cérébral, génétique et environnemental [29; 30] (*figure 1*).

Du point de vue des études génétiques, il s'agit d'étudier les relations entre le génotype et le phénotype. Dans le cas présent, on peut donc considérer à la fois le phénotype comportemental (le trouble de lecture), le phénotype cognitif (le déficit cognitif sous-jacent), et le phénotype cérébral (les caractéristiques cérébrales sous-jacentes au phénotype cognitif).

Figure 1. Un cadre général pour décrire les théories de la dyslexie.



Phénotype cognitif

Au niveau cognitif, l'hypothèse dominante consiste à considérer que les enfants dyslexiques souffrent d'un déficit du système de représentation mentale et de traitement cognitif des sons de la parole, ce qui nuit à l'apprentissage des correspondances graphèmes/phonèmes et à leur manipulation en temps réel au cours de la lecture [45; 46]. Cette hypothèse vient de l'observation selon laquelle les enfants dyslexiques éprouvent de grandes difficultés dans un certain nombre de capacités phonologiques impliquant la représentation mentale des sons et de la parole et leur manipulation. On peut distinguer trois principales capacités phonologiques affectées :

- la conscience phonologique, capacité à comprendre que la parole est formée d'unités élémentaires, syllabes, phonèmes, à prêter attention à ces unités et à les manipuler.
- La mémoire verbale à court terme, capacité à mémoriser brièvement la parole, par exemple un numéro de téléphone, ou une suite de lettres.
- La récupération lexicale, capacité à récupérer la forme orale d'un mot à partir de son sens ou de sa forme visuelle. L'enfant dyslexique a souvent des difficultés à effectuer rapidement cette récupération lexicale (dans les tâches de dénomination rapide).

L'hypothèse du déficit phonologique est soutenue par un corpus considérable de données, montrant les difficultés importantes des enfants dyslexiques dans les tâches phonologiques, par rapport à des enfants de même âge, ainsi que par rapport à des enfants de même niveau de lecture (donc plus jeunes). Des études longitudinales ont même établi que le déficit phonologique est présent avant l'apprentissage de la lecture chez les enfants qui deviendront dyslexiques [15; 24; 41].

Par ailleurs, l'idée selon laquelle un déficit visuel subtil² pourrait entraver l'apprentissage de la lecture est très ancienne [28; 32] et parfaitement plausible. Néanmoins les données empiriques divergent. A ce jour, il semble plausible qu'une minorité d'enfants dyslexiques souffrent de troubles de type visuel plutôt que phonologique. Il pourrait même y avoir plusieurs types de troubles visuels selon les enfants. Néanmoins la nature des troubles reste mal comprise et le pouvoir explicatif des hypothèses visuelles n'est pas encore bien établi. Gardons donc à l'esprit que le phénotype cognitif peut varier selon les enfants. Selon qu'il soit phonologique ou visuel, on peut s'attendre à des génotypes différents.

² Il ne pourrait être que subtil puisque la définition de la dyslexie exclut les principaux troubles ophtalmologiques non corrigés.

Phénotype cérébral

Trois principales zones de l'hémisphère gauche du cerveau humain sont impliquées dans la lecture et son acquisition [9; 44] : la jonction occipito-temporale, le gyrus frontal inférieur, et la jonction pariéto-temporale. Chez les sujets dyslexiques l'activité neuronale dans ces trois zones est plus faible que chez des sujets témoins [34; 36].

Au niveau neuroanatomique, on observe une réduction du volume de matière grise dans deux des aires liées à la lecture : l'aire frontale et l'aire pariéto-temporale [11]. De plus, l'imagerie de diffusion montre une connectivité de la matière blanche plus faible sous les aires pariéto-temporales chez les personnes dyslexiques [10; 21; 31].

Enfin, certains chercheurs ont pu disséquer des cerveaux de dyslexiques post-mortem. Ils ont observé des ectopies et autres anomalies subtiles à la surface du cortex [14]. Il s'agit de perturbations de la migration neuronale, qui se produisent aux alentours de 16 à 24 semaines de gestation. Chez les personnes dyslexiques étudiées, ces ectopies sont situées majoritairement dans les aires du langage de l'hémisphère gauche, en particulier dans les aires frontales et pariéto-temporales impliquées dans la phonologie et la lecture. Bien que ces perturbations de la migration neuronale ne soient pas visibles par imagerie cérébrale, on peut donc émettre l'hypothèse qu'elles constituent le phénomène neuronal sous-jacent aux anomalies de matière grise et de connectivité, et la cause directe du déficit phonologique (et donc de lecture) des dyslexiques [37].

On voit donc que les données histologiques, les données d'imagerie cérébrale anatomique, et les données d'imagerie fonctionnelle convergent pour suggérer un dysfonctionnement primaire des aires périsylviennes gauches impliquées dans la phonologie et recrutées lors de l'apprentissage de la lecture.

Quoique extrêmement prometteuses, les données et hypothèses de Galaburda et collaborateurs concernant un trouble de la migration neuronale dans la dyslexie sont progressivement passées de mode au cours des vingt années qui ont suivi leur publication. Les principales raisons en sont que les données de dissection portaient sur un petit nombre d'individus (8 dyslexiques et 10 témoins), et que ces travaux n'ont jamais été répliqués par une équipe indépendante. Pour être précis, aucune autre équipe de recherche n'a même essayé de mener une étude comparable. Faute de confirmation, l'hypothèse du trouble de la migration neuronale est donc devenue relativement marginale... jusqu'à l'avènement des données de génétique moléculaire.

Facteurs génétiques

Un faisceau de présomptions, rassemblé depuis une vingtaine d'années, suggère que la dyslexie possède une origine génétique [8]. L'agrégation familiale des cas de dyslexie a été remarquée il y a déjà bien longtemps [17; 47] : si un enfant est dyslexique, il existe de fortes chances qu'un de ses frères ou sœurs le soit, et qu'un des deux parents l'ait été. Cela n'exclut pas l'observation par ailleurs de cas sporadi-

ques, dans la mesure où les mêmes variations génétiques peuvent survenir de novo, et où des dysfonctionnements cérébraux et cognitifs similaires peuvent avoir des origines diverses, génétique ou pas. Bien sûr, l'agrégation familiale est seulement suggestive, mais ne prouve pas l'origine génétique. En effet, les familles partagent une partie de leurs caractéristiques génétiques, mais également un certain environnement. On peut imaginer que des parents qui ne lisent pas constituent un environnement moins favorable pour l'apprentissage de la lecture par leurs enfants.

Pour départager formellement les facteurs environnementaux et génétiques, la démarche classique est d'étudier des jumeaux monozygotes ou dizygotes. La concordance des pathologies est mesurée chez les deux types de jumeaux. On observe que lorsqu'un jumeau monozygote est dyslexique, la probabilité que l'autre le soit également est de 70 %. En revanche, la probabilité n'est plus que de 45 % pour les jumeaux dizygotes [35; 48]. Cette différence de concordance est principalement attribuable à la différence de similarité génétique entre jumeaux mono- et dizygotes. Ces résultats permettent ainsi d'établir que l'héritabilité³ de la dyslexie est de l'ordre de 50-60 % établissant ainsi une contribution génétique à la dyslexie. En revanche, ils n'expliquent en rien la nature de cette contribution génétique.

Les progrès récents de la génétique moléculaire, culminant dans le séquençage du génome humain [20; 22], offrent la possibilité d'aller plus loin. Les études réalisées dans le domaine de la dyslexie ont permis d'obtenir des résultats très intéressants. Certains sites des chromosomes 1, 2, 3, 6, 15 et 18 sont significativement liés à la dyslexie [12; 16; 55]. Cela signifie qu'il y a un lien entre la transmission de certaines portions de chromosomes et la transmission de la dyslexie observée au sein des familles. La multiplicité des sites chromosomiques impliqués suggère que la dyslexie est une maladie génétique complexe dans laquelle plusieurs gènes sont impliqués.

Des chercheurs finlandais ont identifié un premier gène associé à la dyslexie dans l'une des six régions chromosomiques suspectes. Il s'agit du gène *DYX1C1* de la région q21 du chromosome 15 [49]. La fonction de ce gène a été étudiée par des neurobiologistes américains qui ont démontré que le gène était impliqué dans la migration neuronale [53]. Lorsque l'expression du gène *DYX1C1* est bloquée chez la souris pendant la migration neuronale (par une technique dite « d'ARN interférent »), celle-ci est altérée. En outre, cette migration anormale induit parfois des ectopies à la surface du cortex de la souris, et plus généralement modifie la répartition des corps cellulaires de neurones au sein des six couches du cortex [40]. Les chercheurs ont donc découvert un gène qui pourrait contribuer à une explication des anomalies de migration neuronale observée dans le cerveau des dyslexiques.

³ L'héritabilité est la proportion de la variance du phénotype (capacité à apprendre la lecture) qui peut être attribuée à des variations du génotype. Le complément (ici 40 à 50%) est attribuable à de la variance dans les facteurs non génétiques (incluant les autres facteurs biologiques, ainsi que les facteurs sociaux, pédagogiques, etc.).

Depuis, cinq nouveaux gènes ont été associés à la dyslexie [3; 7; 18; 27], dont deux ont été répliqués indépendamment [19; 33; 43]. Deux de ces gènes (DCDC2 et KIAA0319) sont, comme DYX1C1, impliqués dans la migration radiaire des neurones vers le cortex [6; 27; 33], et un autre (ROBO1) est impliqué dans la migration axonale et dendritique [2; 23], ainsi que dans la migration des inter-neurones [1].

Dans deux des gènes associés à la dyslexie (DYX1C1, ROBO1), des mutations rares ont été détectées parmi les membres dyslexiques de quelques familles, mais ces mutations, du fait de leur rareté, n'ont pas vocation à expliquer les cas plus courants de dyslexie. Il n'est pour l'instant pas clair si des formes plus fréquentes de ces mêmes gènes sont associées à la dyslexie [4; 5; 25; 26; 42; 54]. En ce qui concerne les 4 autres gènes, il s'agit d'allèles de susceptibilité, qui sont fréquents dans la population générale. Ainsi, la possession d'un allèle de susceptibilité n'est pas une condition nécessaire et suffisante pour être dyslexique. Simple-ment, elle augmente la probabilité de développer la dyslexie (la multipliant typiquement par un facteur 1.5 à 2). On est là dans une logique de maladie génétique complexe (comme le diabète ou certains cancers), où une multiplicité de facteurs génétiques interviennent, interagissent entre eux et avec des facteurs environnementaux, modulant ainsi la probabilité de développer le trouble. Les allèles de susceptibilité produisent typiquement leurs effets, non pas en altérant la forme de la protéine produite par le gène, mais en modifiant quantitativement l'expression de la protéine. De nouvelles recherches sont en cours afin de déterminer plus précisément les mécanismes d'action de ces différents allèles [50; 51; 52].

Il était fort peu probable a priori que les quatre premiers gènes associés à la dyslexie soient tous les quatre impliqués dans la migration neuronale. Le fait que cela se soit produit suggère qu'il y a véritablement un lien non fortuit entre trouble de la migration neuronale et dyslexie. Vingt ans plus tard, les données génétiques remettent ainsi spectaculairement l'hypothèse de Galaburda au goût du jour [38]. Elles permettent de boucler la boucle, établissant un lien entre toutes les données disponibles, et autorisant à formuler la synthèse suivante.

Certains allèles de certains gènes (DYX1C1, KIAA0319, DCDC2, ROBO1, et d'autres restant à découvrir) augmentent la susceptibilité à des perturbations de la migration neuronale, engendrant (ou pas, selon les cas) des ectopies, des microgyries, et surtout affectant localement la structuration laminaire du cortex. Par des mécanismes qui ne sont pour l'instant pas compris, ces perturbations tendent, chez certains individus, à s'accumuler dans les régions périsylviennes gauches, qui sont notamment impliquées dans le traitement des sons de la parole (la phonologie), et qui sont utilisées lors de l'apprentissage de la lecture. La perturbation de l'organisation de ces aires, qui se reflète également de manière plus macroscopique en imagerie cérébrale par une quantité de matière grise réduite et une plus faible anisotropie de la matière blanche sous-jacente, engendre un déficit subtil des capacités phonologiques, qui a des conséquences relativement peu remarquables sur l'acquisition du langage oral, mais se révèle particulièrement lors de l'apprentissage du langage écrit, qui recrute intensivement ces capacités [13; 37; 39].

Remarques finales

Grâce aux recherches en génétique, couplées avec les recherches en psychologie et neurosciences cognitives, on commence donc à pouvoir décrire la chaîne causale entre le niveau moléculaire, le développement des aires cérébrales, et le développement cognitif, en particulier l'apprentissage de la lecture. Néanmoins il est important de souligner que, si l'usage en génétique veut qu'on désigne ces gènes comme des « gènes de la dyslexie », il s'agit là d'un abus de langage, en fait d'un raccourci pour désigner des « gènes dont certains allèles augmentent le risque de dyslexie ». Il va de soi qu'aucun de ces gènes n'est spécifique à la dyslexie, et qu'il ne s'agit pas non plus de gènes de la lecture, ni même du langage oral. Comme presque tous nos gènes, ceux-ci existent dans des formes voisines chez les autres mammifères, voire même chez la drosophile. Ces gènes exercent, chez tous ces animaux, des fonctions multiples, et sont d'ailleurs exprimés dans de nombreux organes différents au cours du développement et de la vie. Ce qui les relie plus spécifiquement à la dyslexie, c'est le fait d'être aussi impliqués dans un stade particulier du développement cérébral, et notamment dans la mise en place de certaines aires cérébrales impliquées dans la phonologie et qui seront bien plus tard recrutées par l'apprentissage de la lecture.

Enfin, il est extrêmement important de comprendre que l'existence de facteurs génétiques sous-jacents à la dyslexie (comme à tout autre trouble développemental) n'implique en rien que toute tentative de remédiation soit vaine. Les facteurs génétiques ne déterminent pas seuls l'individu, ils interagissent avec tous les facteurs non-génétiques (biochimiques, traumatiques, familiaux, pédagogiques, sociaux). Dans la mesure où l'on ne peut intervenir sur les facteurs génétiques, c'est d'autant plus sur les facteurs non-génétiques, notamment la prévention précoce et la rééducation, que l'on peut compter pour améliorer le développement de l'enfant.

REFERENCES

- [1] W. ANDREWS, M. BARBER, L.R. HERNADEZ-MIRANDA, J. XIAN, S. RAKIC, V. SUNDARESAN, T.H. RABBITTS, R. PANNELL, P. RABBITTS, H. THOMPSON, L. ERSKINE, F. MURAKAMI, and J.G. PARNAVELAS, The role of Slit-Robo signaling in the generation, migration and morphological differentiation of cortical interneurons. *Dev Biol* 313 (2008) 648-58.
- [2] W. ANDREWS, A. LIAPI, C. PLACHEZ, L. CAMURRI, J. ZHANG, S. MORI, F. MURAKAMI, J.G. PARNAVELAS, V. SUNDARESAN, and L.J. RICHARDS, Robo1 regulates the development of major axon tracts and interneuron migration in the forebrain. *Development* 133 (2006) 2243-52.
- [3] H. ANTHONI, M. ZUCHELLI, H. MATSSON, B. MULLER-MYHSOK, I. FRANSSON, J. SCHUMACHER, S. MASSINEN, P. ONKAMO, A. WARNKE, H. GRIESEMANN, P. HOFFMANN, J. NOPOLA-HEMMI, H. LYTTINEN, G. SCHULTE-KORNE, J. KERE, M.M. NOTHEN, and M. PEYRARD-JANVID, A locus on 2p12 containing the co-regulated MRPL19 and C2ORF3 genes is associated to dyslexia. *Human Molecular Genetics* 16 (2007) 667-677.

- [4] G. BELLINI, C. BRAVACCIO, F. CALAMONERI, M. DONATELLA COCUZZA, P. FIORILLO, A. GAGLIANO, D. MAZZONE, E.M. DEL GIUDICE, G. SCUCCIMARRA, R. MILITERNI, and A. PASCOTTO, No evidence for association between dyslexia and DYX1C1 functional variants in a group of children and adolescents from Southern Italy. *J Mol Neurosci* 27 (2005) 311-4.
- [5] Z. BRKANAC, N.H. CHAPMAN, M.M. MATSUSHITA, L. CHUN, K. NIELSEN, E. COCHRANE, V.W. BERNINGER, E.M. WIJSMAN, and W.H. RASKIND, Evaluation of candidate genes for DYX1 and DYX2 in families with dyslexia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B (2007) 556-60.
- [6] T.J. BURBRIDGE, Y. WANG, A.J. VOLZ, V.J. PESCHANSKY, L. LISANN, A.M. GALABURDA, J.J. LO TURCO, and G.D. ROSEN, Postnatal analysis of the effect of embryonic knockdown and overexpression of candidate dyslexia susceptibility gene homolog Dcdc2 in the rat. *Neuroscience* 152 (2008) 723-33.
- [7] N. COPE, D. HAROLD, G. HILL, V. MOSKVINA, J. STEVENSON, P. HOLMANS, M.J. OWEN, M.C. O'DONOVAN, and J. WILLIAMS, Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *American Journal of Human Genetics* 76 (2005) 581-591.
- [8] J.C. DEFRIES, D.W. FULKER, and M.C. LABUDA, Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins. *Nature* 329 (1987) 537-9.
- [9] J.F. DÉMONET, M.J. TAYLOR, and Y. CHAIX, Developmental dyslexia. *Lancet* 363 (2004) 1451-1460.
- [10] G.K. DEUTSCH, R.F. DOUGHERTY, R. BAMMER, W.T. SIOK, J.D.E. GABRIELI, and B. WANDELL, Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex* 41 (2005) 354-363.
- [11] M. ECKERT, Neuroanatomical markers for dyslexia: a review of dyslexia structural imaging studies. *Neuroscientist* 10 (2004) 362-71.
- [12] S.E. FISHER, and J.C. DEFRIES, Developmental dyslexia: Genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature Reviews Neuroscience* 3 (2002) 767-780.
- [13] A.M. GALABURDA, J. LOTURCO, F. RAMUS, R.H. FITCH, and G.D. ROSEN, From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nature Neuroscience* 9 (2006) 1213-1217.
- [14] A.M. GALABURDA, G.F. SHERMAN, G.D. ROSEN, F. ABOITIZ, and N. GESCHWIND, Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 18 (1985) 222-33.
- [15] A. GALLAGHER, U. FRITH, and M. SNOWLING, Precursors of literacy delay among children at genetic risk of dyslexia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 41 (2000) 203-213.
- [16] E.L. GRIGORENKO, The first candidate gene for dyslexia: Turning the page of a new chapter of research. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (2003) 11190-2.
- [17] B. HALLGREN, Specific dyslexia (congenital word-blindness); a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Suppl* 65 (1950) 1-287.
- [18] K. HANNULA-JOUPPI, N. KAMINEN-AHOLA, M. TAIPALE, R. EKLUND, J. NOPOLA-HEMMI, H. KÄÄRIÄINEN, and J. KERE, The Axon Guidance Receptor Gene ROBO1 Is a Candidate Gene for Developmental Dyslexia. *PLoS Genetics* 1 (2005) e50.
- [19] D. HAROLD, S. PARACCHINI, T. SCERRI, M. DENNIS, N. COPE, G. HILL, V. MOSKVINA, J. WALTER, A.J. RICHARDSON, M.J. OWEN, J.F. STEIN, E.D. GREEN, M.C. O'DONOVAN, J. WILLIAMS, and A.P. MONACO, Further evidence that the KIAA0319 gene confers susceptibility to developmental dyslexia. *Mol Psychiatry* 11 (2006) 1085-91, 1061.
- [20] International Human Genome Sequencing Consortium, Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431 (2004) 931-45.
- [21] T. KLINGBERG, M. HEDEHUS, E. TEMPLE, T. SALZ, J.D. GABRIELI, M.E. MOSELEY, and R.A. POLDRACK, Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 25 (2000) 493-500.
- [22] E.S. LANDER, L.M. LINTON, B. BIRREN, C. NUSBAUM, M.C. ZODY, J. BALDWIN, K. DEVON, K. DEWAR, M. DOYLE, W. FITZHUGH, R. FUNKE, D. GAGE, K. HARRIS, A. HEAFORD, J. HOWLAND, L. KANN, J. LEHOCZKY, R. LEVINE, P. MCEWAN, K. MCKERNAN, J. MELDRIM, J.P. MESIROV, C. MIRANDA, W. MORRIS, J. NAYLOR, C. RAYMOND, M. ROSETTI, R. SANTOS, A. SHERIDAN, C. SOUGNEZ, N. STANGE-THOMANN, N. STOJANOVIC, A. SUBRAMANIAN, D. WYMAN, J. ROGERS, J. SULSTON, R. AINSCOUGH, S. BECK, D. BENTLEY, J. BURTON, C. CLEE, N. CARTER, A. COULSON, R. DEADMAN, P. DELOUKAS, A. DUNHAM, I. DUNHAM, R. DURBIN, L. FRENCH, D. GRAFHAM, S. GREGORY, T. HUBBARD, S. HUMPHRAY, A. HUNT, M. JONES, C. LLOYD, A. MCMURRAY, L. MATTHEWS, S. MERCER, S. MILNE, J.C. MULLIKIN, A. MUNGALL, R. PLUMB, M. ROSS, R. SHOWNKEEN, S. SIMS, R.H. WATERSTON, R.K. WILSON, L.W. HILLIER, J.D. MCPHERSON, M.A. MARRA, E.R. MARDIS, L.A. FULTON, A.T. CHINWALLA, K.H. PEPIN, W.R. GISH, S.L. CHISSOE, M.C. WENDL, K.D. DELEHAUNTY, T.L. MINER, A. DELEHAUNTY, J.B. KRAMER, L.L. COOK, R.S. FULTON, D.L. JOHNSON, P.J. MINX, S.W. CLIFTON, T. HAWKINS, E. BRANSCOMB, P. PREDKI, P. RICHARDSON, S. WENNING, T. SLEZAK, N. DOGGETT, J.F. CHENG, A. OLSEN, S. LUCAS, C. ELKIN, E. UBERBACHER, M. FRAZIER, et al., Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409 (2001) 860-921.
- [23] G. LOPEZ-BENDITO, N. FLAMES, L. MA, C. FOUQUET, T. DI MEGLIO, A. CHEDOTAL, M. TESSIER-LAVIGNE, and O. MARIN, Robo1 and Robo2 cooperate to control the guidance of major axonal tracts in the mammalian forebrain. *J Neurosci* 27 (2007) 3395-407.
- [24] H. LYYTINEN, T. AHONEN, K. EKLUND, T. GUTTORM, P. KULJU, M.L. LAAKSO, M. LEIWO, P. LEPPANEN, P. LYYTINEN, A.M. POIKKEUS, U. RICHARDSON, M. TORPPA, and H. VIHOLAINEN, Early development of children at familial risk for dyslexia--follow-up from birth to school age. *Dyslexia* 10 (2004) 146-78.
- [25] C. MARINO, R. GIORDA, M. LUISA LORUSSO, L. VANZIN, N. SALANDI, M. NOBILE, A. CITTERIO, S. BERI, V. CRESPI, M. BATTAGLIA, and M. MOLteni, A family-based association study does not support DYX1C1 on 15q21.3 as a candidate gene in developmental dyslexia. *Eur J Hum Genet* 13 (2005) 491-9.
- [26] H. MENG, K. HAGER, M. HELD, G.P. PAGE, R.K. OLSON, B.F. PENNINGTON, J.C. DEFRIES, S.D. SMITH, and

- J.R. GRUEN, TDT-association analysis of EKN1 and dyslexia in a Colorado twin cohort. *Hum Genet* 118 (2005) 87-90.
- [27] H. MENG, S.D. SMITH, K. HAGER, M. HELD, J. LIU, R.K. OLSON, B.F. PENNINGTON, J.C. DEFRIES, J. GELERNTER, T. O'REILLY-POL, S. SOMLO, P. SKUDLARSKI, S.E. SHAYWITZ, B.A. SHAYWITZ, K. MARCHIONE, Y. WANG, M. PARAMASIVAM, J.J. LOTURCO, G.P. PAGE, and J.R. GRUEN, DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *PNAS* 102 (2005) 17053-17058.
- [28] W.P. MORGAN, A case of congenital word blindness. *B. M. J. 2* (1896) 1378.
- [29] J. MORTON, *Understanding Developmental Disorders: A Causal Modelling Approach*, Blackwell, Oxford, 2004.
- [30] J. MORTON, and U. FRITH, Causal modeling: A structural approach to developmental psychopathology. in: D. Cicchetti, and D.J. Cohen, (Eds.), *Developmental Psychopathology Volume 1: Theory and Methods*, Wiley, New York, 1995, pp. 357-390.
- [31] S.N. NIOGI, and B.D. MCCANDLISS, Left lateralized white matter microstructure accounts for individual differences in reading ability and disability. *Neuropsychologia* 44 (2006) 2178-2188.
- [32] S. ORTON, *Reading, writing and speech problems in children*, Norton, New York, 1937.
- [33] S. PARACCHINI, A. THOMAS, S. CASTRO, C. LAI, M. PARAMASIVAM, Y. WANG, B.J. KEATING, J.M. TAYLOR, D.F. HACKING, T. SCERRI, C. FRANCKES, A.J. RICHARDSON, R. WADE-MARTINS, J.F. STEIN, J.C. KNIGHT, A.J. COPP, J. LOTURCO, and A.P. MONACO, The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration. *Hum. Mol. Genet.* 15 (2006) 1659-1666.
- [34] E. PAULESU, J.-F. DÉMONET, F. FAZIO, E. MCCRORY, V. CHANOINE, N. BRUNSWICK, S.F. CAPPÀ, G. COSSU, M. HABIB, C.D. FRITH, and U. FRITH, Dyslexia: Cultural Diversity and Biological Unity. *Science* 291 (2001) 2165-2167.
- [35] R. PLOMIN, M.J. OWEN, and P. MCGUFFIN, The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 264 (1994) 1733-9.
- [36] K.R. PUGH, W.E. MENCL, A.R. JENNER, L. KATZ, S.J. FROST, J.R. LEE, S.E. SHAYWITZ, and B.A. SHAYWITZ, Neurobiological studies of reading and reading disability. *J Commun Disord* 34 (2001) 479-92.
- [37] F. RAMUS, Neurobiology of dyslexia: A reinterpretation of the data. *Trends in Neurosciences* 27 (2004) 720-726.
- [38] F. RAMUS, Genes, brain, and cognition: A roadmap for the cognitive scientist. *Cognition* 101 (2006) 247-269.
- [39] F. RAMUS, and S.E. FISHER, Genetics of language. in: M.S. Gazzaniga, (Ed.), *The Cognitive Neurosciences IV*, MIT Press, Cambridge, MA, in press.
- [40] G.D. ROSEN, J. BAI, Y. WANG, C.G. FIONDELLA, S.W. THRELKELD, J.J. LOTURCO, and A.M. GALABURDA, Disruption of Neuronal Migration by RNAi of *Dyx1c1* Results in Neocortical and Hippocampal Malformations. *Cereb Cortex* (2007) bhl162.
- [41] H.S. SCARBOROUGH, Very early language deficits in dyslexic children. *Child Dev* 61 (1990) 1728-43.
- [42] T.S. SCERRI, S.E. FISHER, C. FRANCKES, I.L. MACPHIE, S. PARACCHINI, A.J. RICHARDSON, J.F. STEIN, and A.P. MONACO, Putative functional alleles of *DYX1C1* are not associated with dyslexia susceptibility in a large sample of sibling pairs from the UK. *Journal of Medical Genetics* 41 (2004) 853-857.
- [43] J. SCHUMACHER, H. ANTHONI, F. DAHDOUH, I.R. KÖNIG, A.M. HILLMER, N. KLUCK, M. MANTHEY, E. PLUME, A. WARNKE, H. REMSCHMIDT, J. HÜLSMANN, S. CICHON, C.M. LINDGREN, P. PROPPING, M. ZUCHELLI, A. ZIEGLER, M. PEYRARD-JANVID, G. SCHULTE-KÖRNE, M.M. NÖTHEN, and J. KERE, Strong genetic evidence for *DCDC2* as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet* 78 (2005) 52-62.
- [44] B.A. SHAYWITZ, S.E. SHAYWITZ, K.R. PUGH, W.E. MENCL, R.K. FULBRIGHT, P. SKUDLARSKI, R.T. CONSTABLE, K.E. MARCHIONE, J.M. FLETCHER, G.R. LYON, and J.C. GORE, Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry* 52 (2002) 101-10.
- [45] M.J. SNOWLING, *Dyslexia*, Blackwell, Oxford, 2000.
- [46] L. SPRENGER-CHAROLLES, and P. COLE, *Lecture et dyslexie*, Dunod, Paris, 2003.
- [47] S. STEPHENSON, Six cases of congenital word-blindness affecting three generations of one family. *Ophthalmoscope* 5 (1907) 482-484.
- [48] K. STROMSWOLD, The heritability of language: A review and metaanalysis of twin, adoption, and linkage studies. *Language* 77 (2001) 647-723.
- [49] M. TAIPALE, N. KAMINEN, J. NOPOLA-HEMMI, T. HALTIA, B. MYLLYLÜOMA, H. LYYTINEN, K. MULLER, M. KAARANEN, P.J. LINDSBERG, K. HANNULA-JOUPPI, and J. KERE, A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (2003) 11553-8.
- [50] I. TAPIA-PAEZ, K. TAMMIMIES, S. MASSINEN, A.L. ROY, and J. KERE, *The complex of TFII-I, PARP1, and SFPQ proteins regulates the DYX1C1 gene implicated in neuronal migration and dyslexia*. *Faseb J* (2008).
- [51] A. VELAYOS-BAEZA, C. TOMA, S. DA ROZA, S. PARACCHINI, and A.P. MONACO, *Alternative splicing in the dyslexia-associated gene KIAA0319*. *Mamm Genome* (2007).
- [52] A. VELAYOS-BAEZA, C. TOMA, S. PARACCHINI, and A.P. MONACO, The dyslexia-associated gene KIAA0319 encodes highly N- and O-glycosylated plasma membrane and secreted isoforms. *Hum Mol Genet* 17 (2008) 859-71.
- [53] Y. WANG, M. PARAMASIVAM, A. THOMAS, J. BAI, N. KAMINEN-AHOLA, J. KERE, J. VOSKUIL, G.D. ROSEN, A.M. GALABURDA, and J.J. LOTURCO, *DYX1C1* functions in neuronal migration in developing neocortex. *Neuroscience* 143 (2006) 515-522.
- [54] K.G. WIGG, J.M. COUTO, Y. FENG, C.L. BARR, B. ANDERSON, T.D. CATE-CARTER, R. TANNOCK, M.W. LOVETT, T.W. HUMPHRIES, and F. MACCIARDI, Support for EKN1 as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21. *Molecular Psychiatry* 9 (2004) 1111-1121.
- [55] J. WILLIAMS, and M.C. O'DONOVAN, The genetics of developmental dyslexia. *European Journal of Human Genetics* 14 (2006) 681-689.